

(12)特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局(43) 国際公開日
2001年10月4日 (04.10.2001)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 01/72710 A1(51) 国際特許分類: C07D 215/42, 217/22, 239/94, 401/06,
403/12, A61K 31/47, 31/472, 31/517, A61P 25/04寮 Kyoto (JP). 森 和哉 (MORI, Kazuya) [JP/JP]; 〒
604-8443 京都府京都市中京区西ノ京島ノ内町22番
地1 コーポ芳樹 707号 Kyoto (JP).

(21) 国際出願番号: PCT/JP01/02822

(22) 国際出願日: 2001年3月30日 (30.03.2001)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

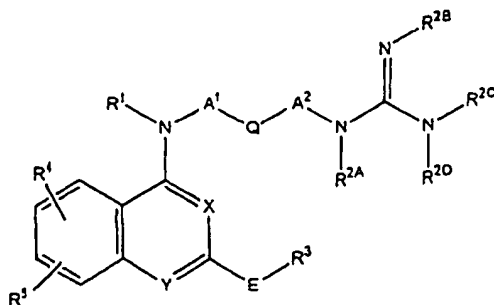
(81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB,
BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM,
DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL,
IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU,
LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PL,
PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ,
UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.(30) 優先権データ:
特願2000-98874 2000年3月31日 (31.03.2000) JP
特願2000-336464 2000年11月2日 (02.11.2000) JP(84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW,
MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), ユーラシア特許 (AM,
AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許
(AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT,
LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG,
CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 日本新
薬株式会社 (NIPPON SHINYAKU CO., LTD.) [JP/JP];
〒601-8550 京都府京都市南区吉祥院西ノ庄門口町14
番地 Kyoto (JP).添付公開書類:
— 国際調査報告書

(72) 発明者; および

(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 岡野昌彦
(OKANO, Masahiko) [JP/JP]; 〒617-0826 京都府長
岡京市開田一丁目8番17号 日本新薬株式会社 長岡2文字コード及び他の略語については、定期発行される
各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語
のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: HETEROCYCLE DERIVATIVES AND DRUGS

(54) 発明の名称: 複素環誘導体及び医薬



(1)

(57) Abstract: Novel excellent analgesics are provides,
which act on nociceptin receptor to exhibit an analgesic
effect on a wide variety of pains including allodynia
caused by chronic pain or herpes zoster. Specifically,
compounds of the general formula (1) or salts thereof
wherein X and Y are each independently nitrogen or
CH; R¹ is hydrogen, alkyl, or the like; A¹ and A² are
each independently a single bond or a divalent aliphatic
hydrocarbon group; Q is a single bond, cycloalkylene,
or the like; R^{2A}, R^{2B}, R^{2C} and R^{2D} are each independently
hydrogen, alkyl, or the like; E is ethynylene or the like;
R³ is phenyl or a heterocyclic group; and R⁴ and R⁵ are
each independently hydrogen, alkyl, or the like.

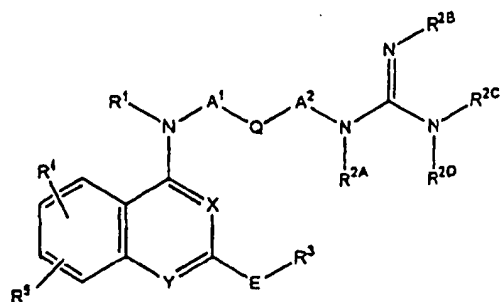
[続葉有]



(57) 要約:

ノシセプチン受容体に作用して、慢性疼痛やヘルペス帯状疱疹にもなうアロディニア等にも有効な幅広い鎮痛作用を有する優れた新規鎮痛薬を提供する。

本発明は、次の式



(1)

で表される化合物又はその塩に関する。式中、X、Yは同一又は異なって窒素原子又はCHを、R¹は水素原子又はアルキル等を、A¹及びA²は同一又は異なって単結合又は二価の脂肪族炭化水素基を、Qは単結合、シクロアルキレン等を、R^{2A}、R^{2B}、R^{2C}、R^{2D}は同一又は異なって水素原子又はアルキル等を、Eはエテニレン等を、R³はフェニル又は複素環基を、R⁴、R⁵は同一又は異なって水素原子又はアルキル等をそれぞれ表す。

明細書

複素環誘導体及び医薬

技術分野

本発明は、医薬として有用な新規複素環誘導体又はその塩、及びそれを有効成分として含有する医薬組成物に関する。

背景技術

鎮痛薬として、麻薬性鎮痛薬（モルヒネ等）、非麻薬性鎮痛薬（アスピリン、インドメタシン等）、麻薬拮抗性鎮痛薬（ペンタゾシン等）が用いられている。麻薬性鎮痛薬は、主に中枢における疼痛性興奮伝達を抑制することにより鎮痛作用を現す。非麻薬性鎮痛薬は、主に末梢における発痛物質の産生を抑制することにより鎮痛作用を現す。また、麻薬拮抗性鎮痛薬は、麻薬性鎮痛薬に類似した機序により鎮痛作用を現す。

しかし、モルヒネによっても抑えられない慢性疼痛やヘルペス帯状疱疹にともなうアロディニア、痛覚過敏等に有用な鎮痛薬は無く、優れた鎮痛薬の創出が望まれていた。

ノシセプチンは、生体内の痛覚を始めとした様々な神経活動に関連する神経ペプチドである。特開平 10・212290 号には、ノシセプチンアゴニスト及び／又はアンタゴニストは、精神障害、神経障害及び生理学的障害の治療、特に、不安及びストレス障害、抑鬱、外傷性障害、アルツハイマー病又は他の痴呆症による記憶喪失、癲癇及び痙攣の症候、急性及び／又は慢性疼痛症状、薬物耽溺からの禁断症状、水分バランスの制御、 Na^+ 排泄、動脈血圧障害及び肥満症のような食餌障害の改善において有用であることが記載されている。

ノシセプチン受容体に作用する非ペプチド性化合物として、ロフェンタニル (lofentanil)、ナロキソンベンゾイルヒドラゾン (naloxone benzoylhydrazon)、2-オキシイミダゾール誘導体（国際公開公報 WO9854168 号）等が知られている。しかし、これらの化合物は、未だ基礎研究の段階にあり、市販に至っていない。

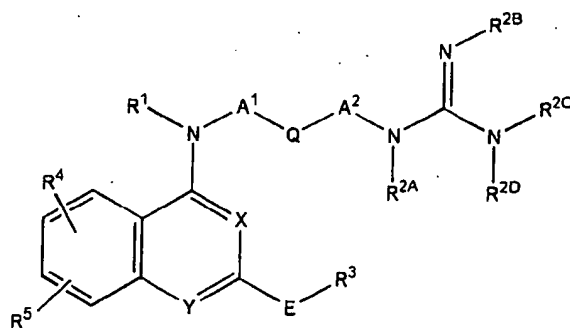
本発明化合物の複素環誘導体中のキナゾリン誘導体に類似した化合物としては、種々の化合物が知られている（国際公開公報 WO9307124 号、特許公報第 2923742 号、国際公開公報 WO9720821 号、国際公開公報 WO9850370 号、国際公開公報 WO9909986 号、特開昭 47-2927 号、国際公開公報 WO9817267 号等）。これらの中で、国際公開公報 WO9720821 号には、2-アシルアミノキナゾリン誘導体が神経ペプチド Y (NPY) の受容体サブタイプ Y5 阻害作用を有し、鎮痛や記憶障害改善に有用であることが記載されている。

発明の開示

本発明の目的は、優れた鎮痛作用を有する新規化合物を提供することにある。特にノシセプチン受容体に作用して、慢性疼痛やヘルペス帯状疱疹にともなうアロディニア等にも有効な幅広い鎮痛作用を有する新規鎮痛薬を提供することにある。

本発明者らは、上記目的を達成するために、種々の化合物を合成し、検討する過程において、次の一般式（1）で表される化合物がノシセプチン受容体のアゴニスト及び／又はアンタゴニストであって、優れた鎮痛作用を有することを見出し、本発明を完成するに至った。

本発明は、次の一般式（1）



(1)

で表される化合物又はその塩に関する。

式中、X、Yは、同一又は異なって、窒素原子又はCHを表し；

R¹は、水素原子又はアルキルを表し；

A^1 及び A^2 は、同一又は異なって、(1)単結合又は(2)置換されていてもよく、また任意の位置に1～3個の不飽和結合を含んでいてもよい二価の脂肪族炭化水素基（かかる脂肪族炭化水素基は、間に—NH—、O又はSからなる群から選択されるヘテロ原子を1個含有していてもよい）を表し；

Qは、(1)単結合、(2)置換されていてもよい3～8員のシクロアルキレン基、(3)置換されていてもよいフェニレン基、(4)置換されていてもよい4～8員の、二価の複素環基を表し；

R^{2A} 、 R^{2C} 、 R^{2D} は、同一又は異なって、水素原子、アルキル若しくはフェニルを表し、 R^{2B} は水素原子、アルキル、シアノ、ニトロ若しくはフェニルを表すか、又はグアニジノ基の二つの窒素原子がその置換基である R^{2B} 、 R^{2C} 又は R^{2D} のうちの一つ又は二つとともに環を形成して飽和又は不飽和の5員又は6員の環を表すか；

又は—N(R^1)— A^1 —Q— A^2 —N(R^{2A})—で5から7員の環を表し；

Eは、(1)エテニレン、(2)—NRCO—、(3)—NRCONH—、(4)—CONR—、(5)エチニレン、(6)—NRSO₂—又は(7)アミノアルキレン（ここにRは水素又は置換されていてもよいアルキルを表す）を表し；

R^3 は、置換されていてもよいフェニル基又は複素環基を表し；

R^4 、 R^5 は、(1)同一又は異なって水素原子、アルキル、アルコキシ、アラルキルオキシ、ハロゲン、ニトロ、ヒドロキシ、アルコキシカルボニル、—NR⁶R⁷、—NR⁶COR⁷、—NR⁶SO₂R⁷、—CONR⁶R⁷（ここにR⁶、R⁷は、同一又は異なって、水素原子またはアルキルを表す）を表すか、又は(2)隣接する R^4 と R^5 が一緒になって—O(CH₂)_nO—（式中、nは1または2の整数）または—CH=CH—CH=CH—を表す。

好ましくは、式(1)において、X、Yは、窒素原子又はCHを表し；

R^1 は、水素原子又はアルキルを表し；

A^1 及び A^2 は、同一又は異なって、(1)単結合又は(2)アルキル、カルバモイル、モノアルキルカルバモイル、ジアルキルカルバモイル、ヒド

ロキシ、アルコキシ又はトリフルオロメチルで置換されていてもよく、また任意の位置に 1 ～ 3 個の不飽和結合を有していてもよいアルキレンを表し；

Q は、(1)単結合、(2)アルキル、アルコキシカルボニル、カルバモイル、モノアルキルカルバモイル、ジアルキルカルバモイル又はアルコキシで置換されていてもよい 3 ～ 8 員のシクロアルキレン基、(3)アルキル、アルコキシ、アルコキシカルボニル、カルバモイル、モノアルキルカルバモイル、ジアルキルカルバモイル、スルファモイル、モノアルキルスルファモイル、ジアルキルスルファモイル、アミノ、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、ニトロ、ハロゲン、シアノ又はトリフルオロメチルで置換されていてもよいフェニレン基、又は(4)アルキル、アルコキシ、アルコキシカルボニル、カルバモイル、モノアルキルカルバモイル、ジアルキルカルバモイル、アミノ、モノアルキルアミノ又はジアルキルアミノで置換されていてもよい 4 ～ 8 員の、二価の複素環基を表し；

R^{2A} 、 R^{2C} 、 R^{2D} は、同一又は異なつて、水素原子、アルキル若しくはフェニルを表し、 R^{2B} は水素原子、アルキル、シアノ基、ニトロ基若しくはフェニルを表すか、又はグアニジノ基の二つの窒素原子がその置換基である R^{2B} 、 R^{2C} 又は R^{2D} のうちの一つ又は二つとともに環を形成して飽和又は不飽和の 5 員又は 6 員の環を表すか；

又は $-N(R^1)-A^1-Q-A^2-N(R^{2A})-$ で 5 から 7 員の環を表し；

E は、(1)エテニレン、(2) $-NRCO-$ 、(3) $-NRC(=O)NH-$ 、(4) $-CONR-$ 、(5)エチニレン、(6) $-NRSO_2-$ 又は(7)アミノアルキレン（ここに R は水素又は置換されていてもよいアルキルを表す）を表し；

R^3 は、アルキル、アルコキシ、アルコキシカルボニル、カルバモイル、モノアルキルカルバモイル、ジアルキルカルバモイル、スルファモイル、モノアルキルスルファモイル、ジアルキルスルファモイル、アルキルスルフォニルアミノ、N-(アルキル)アルキルスルフォニルアミノ、アミノ、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、ニトロ、ハロゲン、

シアノ、ヒドロキシ若しくはトリフルオロメチルで置換されていてもよい、フェニル基又は複素環基を表し；

R^4 、 R^6 は、(1)同一または異なって水素原子、アルキル、アルコキシ、アラルキルオキシ、ハロゲン、ニトロ、ヒドロキシ、アルコキシカルボニル、 $-NR^6R^7$ 、 $-NR^6COR^7$ 、 $-NR^6SO_2R^7$ 、 $-CONR^6R^7$ （ここに R^6 、 R^7 は、同一又は異なって、水素原子またはアルキルを表す）を表すか、又は(2)隣接する R^4 と R^6 が一緒になって $-O(CH_2)_nO-$ （式中、 n は1または2の整数を表す）または $-CH=CH-CH=CH-$ を表す。

さらに好ましくは、一般式(1)において、 X 、 Y が窒素原子、 R^1 が水素原子又はアルキル、 A^1 及び A^2 が、同一又は異なって、(1)単結合又は(2)置換されていてもよいアルキレン、 Q が(1)単結合、(2)置換されていてもよい4～8員のシクロアルキレン基、(3)置換されていてもよいフェニレン基、又は(4)置換されていてもよい5～7員の、二価の複素環基、 R^{2A} 、 R^{2B} 、 R^{2C} 、 R^{2D} が、同一又は異なって、水素原子、アルキル又はフェニルであるか、又は $-N(R^1)-A^1-Q-A^2-N(R^{2A})-$ で5から7員の環、 E が(1)エテニレン、(2) $-NRCO-$ 又は(3) $-CONR-$ 、 R^4 、 R^6 が、(1)同一又は異なって水素原子、アルキル、アルコキシ、アラルキルオキシ、ハロゲン、ニトロ、ヒドロキシ、アルコキシカルボニル、を表すか、又は(2)隣接する R^4 と R^6 が一緒になって $-O(CH_2)_nO-$ （式中、 n は1または2の整数）または $-CH=CH-CH=CH-$ である化合物。

特に好ましくは、一般式(1)において X 、 Y が窒素原子、 R^1 が水素原子、 A^1 及び A^2 が同一又は異なって、(1)単結合又は(2)置換されていてもよいアルキレン、 Q が(1)単結合、(2)置換されていてもよい5～7員のシクロアルキレン基又は(3)置換されていてもよいフェニレン基、 R^{2A} 、 R^{2B} 、 R^{2C} 、 R^{2D} が同一又は異なって、水素原子、アルキル若しくはフェニル、 E が(1)エテニレン又は(2) $-NRCO-$ 、 R^4 、 R^6 が同一又は異なって水素原子、アルキル、アルコキシ、アラルキルオキシ、ハロゲン又はニトロであるの化合物。

さらには、これらの化合物又はその塩を有効成分とする医薬組成物、なかんずく鎮痛薬に関する。

本発明化合物の構造上の特徴はキナゾリン若しくはキノリン骨格の4位又はイソキノリン骨格の1位にある置換基、 $-N(R^1)-A^1-Q-A^2-$ の末端にグアニジノ基を有するか、又はグアニジノ基の二つのNHがその置換基とともに環を形成する点にある。

上記構造上の特徴を有する本発明化合物は、文献未記載の新規化合物である。本発明化合物は、ノシセプチン受容体に作用し、優れた鎮痛作用を有する。

以下に本発明を詳述する。

本発明における「アルキル」としては、直鎖又は分枝状の炭素数1～6のもの、例えば、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、イソブチル、*sec*-ブチル、*tert*-ブチル、*n*-ペンチル、5-イソペンチル、*n*-ヘキシル、イソヘキシル等を挙げることができる。とりわけ、炭素数1～4のものが好ましい。

「アルコキシ」としては、直鎖又は分枝状の炭素数1～6のもの、例えば、メトキシ、エトキシ、*n*-プロポキシ、イソプロポキシ、*n*-ブトキシ、イソブトキシ、*sec*-ブトキシ、*tert*-ブトキシ、*n*-ペンチルオキシ、イソペンチルオキシ、*n*-ヘキシルオキシ、イソヘキシルオキシ等を挙げることができる。とりわけ、炭素数1～4のものが好ましい。

「アラルキルオキシ」としては、炭素数7～10のもの、例えば、ベンジルオキシ、フェネチルオキシ等を挙げることができる。とりわけ、ベンジルオキシが好ましい。

「二価の脂肪族炭化水素基」としては、直鎖又は分枝状の炭素数1～6のアルキレン（例えば、メチレン、エチレン、トリメチレン、テトラメチレン、ペンタメチレン、ヘキサメチレン、2-エチルトリメチレン、1-メチルトetraメチレン）、直鎖又は分枝状の炭素数2～6のアルケニレン（例えば、ビニレン、プロペニレン）又は直鎖又は分枝状の炭素数2～6のアルキニレン（例えば、エチニレン）を挙げることができる。

かかる脂肪族炭化水素基は、間にNH、酸素原子又は硫黄原子からなる

群から選択されるヘテロ原子を1個含有していてもよい。

「アミノアルキレン」のアルキレンとしては、「二価の脂肪族炭化水素基」に列挙したアルキレンを挙げることができる。

「シクロアルキレン」としては、炭素数3～8のもの、例えば、シクロプロピレン、シクロブチレン、シクロペンチレン、シクロヘキシレン、シクロヘプチレン、シクロオクチレンを挙げることができる。かかるシクロアルキレンは、1～2個の置換基を有していてもよく、かかる置換基としては、アルキル、アルコキシカルボニル、カルバモイル、モノアルキルカルバモイル、ジアルキルカルバモイル又はアルコキシを挙げることができる。さらに不飽和結合を含んでいてもよく、かかる不飽和結合を含むものとして、シクロヘキセニレン、シクロヘプテニレン、シクロオクテニレン等を挙げることができる。

「ハロゲン」としては、フッ素、塩素、臭素、沃素原子を挙げることができる。

「複素環基」、「二価の複素環基」における複素環としては、NH、酸素原子、硫黄原子からなる群から選択されるヘテロ原子1～2個を含み、1～4個の不飽和結合を有していてもよい、4～8員の単環又は縮合環を挙げることができる。R³としては、例えば、2・ピリジル、3・ピリジル、4・ピリジル、2・ピリミジニル、4・ピリミジニル、5・ピリミジニル、3・ピリダジニル、4・ピリダジノリル、2・ピラジニル、3・ピラジニルを挙げることができる。かかる複素環は、1～2個の置換基を有していてもよく、置換基としては、アルキル、アルコキシ、アルコキシカルボニル、カルバモイル、モノアルキルカルバモイル、ジアルキルカルバモイル、スルファモイル、モノアルキルスルファモイル、ジアルキルスルファモイル、アルキルスルフォニルアミノ、N・(アルキル)アルキルスルフォニルアミノ、アミノ、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、ニトロ、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシ又はトリフルオロメチルを挙げることができる。複素環基Qにおける複素環としては、ピリジン、ピリミジン、ピペラジン、ホモピペラジン、フラン、チオフェン等を挙げることができる。複素環基Qは、1～2個の置換基を有していてもよく、かかる置換基とし

ては、アルキル、アルコキシ、アルコシカルボニル、カルバモイル、モノアルキルカルバモイル、ジアルキルカルバモイル、アミノ、モノアルキルアミノ又はジアルキルアミノ等を挙げることができる。

「フェニレン基」は、1～2個の置換基を有していてもよく、かかる置換基としては、アルキル、アルコキシ、アルコシカルボニル、カルバモイル、モノアルキルカルバモイル、ジアルキルカルバモイル、スルファモイル、モノアルキルスルファモイル、ジアルキルスルファモイル、アミノ、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、ヒドロキシ、ニトロ、ハロゲン、シアノ又はトリフルオロメチルを挙げることができる。

$-N(R^1)-A^1-Q-A^2-N(R^{2A})-$ で表される環としては、5～7員の、飽和の環、例えば、ピペラジノ又はホモピペラジノを挙げることができる。

本発明に含まれる化合物(1)の「塩」としては、例えば、塩酸、硫酸、硝酸、リン酸、フッ化水素酸、臭化水素酸等の無機酸の塩、又は、酢酸、酒石酸、乳酸、クエン酸、フマル酸、マレイン酸、コハク酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、トルエンスルホン酸、ナフタレンスルホン酸、カンファースルホン酸等の有機酸の塩を挙げることができる。

特に好ましい化合物としては、(1S, 2R)-N-アミジノ-2-[[2-(4-クロロベンゾイルアミノ)-6-メトキシキナゾリン-4-イル]アミノ}シクロヘキシルアミン二塩酸塩、N-アミジノ-2-[6-メトキシ-4-{2-[2-(2-ピリジル)エテニル]キナゾリン-4-イル}アミノエチル]フェニルエチルアミン三塩酸塩、シス-4-グアニジノメチル-シス-2-メチル-N-{6-メトキシ-2-[2-(2-ピリジル)エテニル]キナゾリン-4-イル}シクロヘキシルアミン三塩酸塩、N-アミジノ-N'-{6-メチル-2-[2-(2-ピリジル)エテニル]キナゾリン-4-イル}-1, 6-ヘキサンジアミン三塩酸塩、(1S, 2R)-シス-N-アミジノ-2-[[2-(4-クロロスチリル)-6-メトキシキナゾリン-4-イル]アミノ}シクロヘキシルアミン二塩酸塩及びN-アミジノ-N'-{6-メトキシ

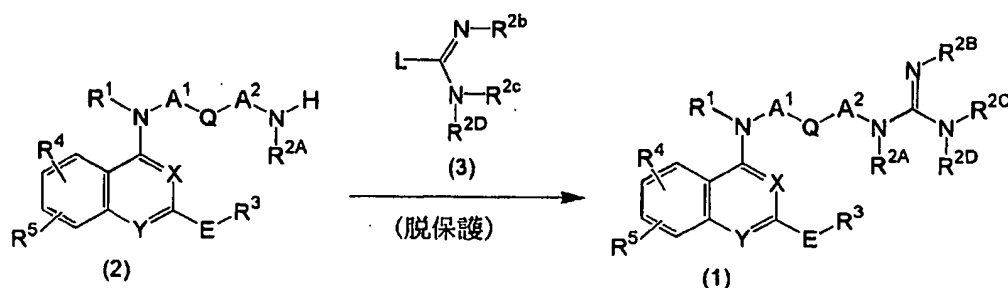
－ 2 － [2 － (2 － ピリジル) エテニル] キナゾリン － 4 － イル } － 1 ,
6 － ヘキサンジアミン三塩酸塩を挙げることができる。

本発明化合物には、シス (Z 体) 、トランス (E 体) 異性体が存在するが、各異性体及びそれらの混合物もまた本発明に含まれるものである。

本発明化合物の中には、不斉炭素を有するものも存在するが、各光学異性体及びこれらのラセミ体のいずれも本発明に含まれるものである。光学異性体は、例えば、上記のようにして得られたラセミ体より、その塩基性を利用して光学活性な酸 (酒石酸、ジベンゾイル酒石酸、マンデル酸、10-カンファースルホン酸等) を用いて公知の方法により光学分割するか、予め調製した光学活性な化合物を原料に用いて製造することができる。

本発明化合物 (1) は、例えば、次の方法により製造することができる。

製造法 A

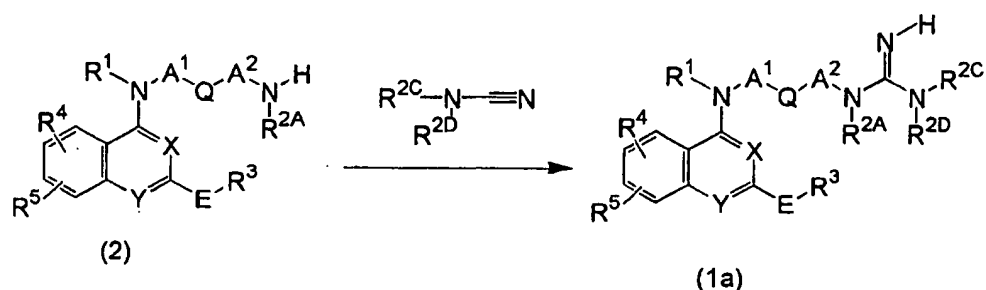


(式中、X、Y、 R^1 、 R^{2A} 、 R^{2B} 、 R^{2C} 、 R^{2D} 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 A^1 、 A^2 、Q 及び E は、前記と同義。 R^{2B} 、 R^{2C} は、同一又は異なって、水素原子、アルキル、フェニル、シアノ、ニトロ又は保護基を表す。L は脱離基を表す。)

保護基としては、tert-ブトキシカルボニル、ベンジルオキシカルボニル、ベンジル等を挙げることができる。脱離基としては、ピラゾール-1-イル、メチルチオ、メトキシ、ハロゲン等を挙げることができる。化合物 (2) と 1 当量～過剰量の化合物 (3) とをベンゼン、トルエン等の炭化水素系溶媒、ジオキサン、テトラヒドロフラン等のエーテル系溶媒、クロロホルム、塩化メチレン、1, 2-ジクロロエタン等のハロ

ゲン系溶媒、N,N-ジメチルホルムアミド等の溶媒中、0℃から用いる溶媒の沸点の温度で数時間～数日間反応させ、さらに R^{2b} 、 R^{2c} が保護基の場合は、自体公知の方法を用いて脱保護することによって化合物(1)を得ることができる。なかでも、化合物(3)の脱離基Lとしてピラゾール-1-イル、保護基としてtert-ブトキシカルボニル、溶媒として1,2-ジクロロエタンを用い、室温にて1～48時間反応させた後、塩酸にて脱保護を行うのが好ましい。

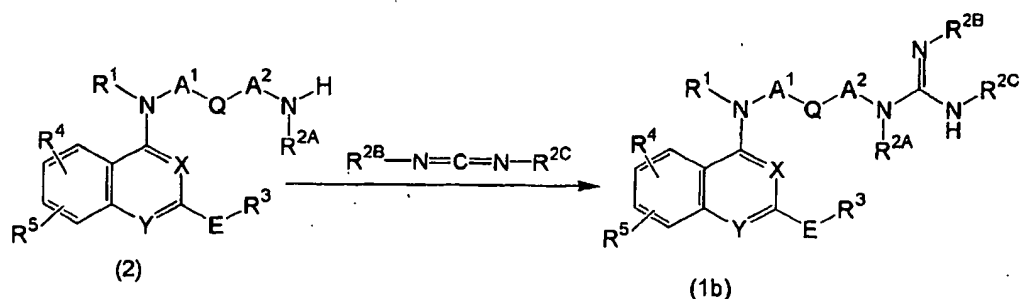
製造法B (化合物(1)において R^{2b} が水素原子の場合)



(式中、X、Y、 R^1 、 R^{2A} 、 R^{2C} 、 R^{2D} 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 A^1 、 A^2 、Q及びEは、前記と同義。)

化合物(1a)は、化合物(2)と $R^{2C}R^{2D}N-CN$ を公知の方法(J. Med. Chem. 18, 90, 1975等)に従って反応させることにより、製造することができる。

製造法C (化合物(1)において R^{2D} が水素原子の場合)

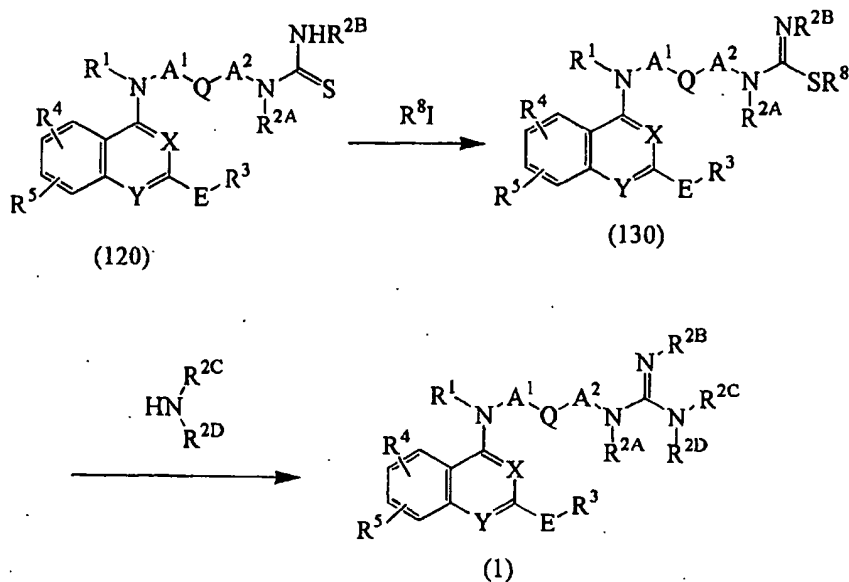


(式中、X、Y、 R^1 、 R^{2A} 、 R^{2B} 、 R^{2C} 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 A^1 、 A^2 、Q及びEは、前記と同義。)

化合物(1b)は、化合物(2)と $R^{2B}-N=C=N-R^{2C}$ を公知の方法(J. Am. Chem. Soc., 3673, 1962等)に従って反応させることによ

り製造することができる。

製造法 D

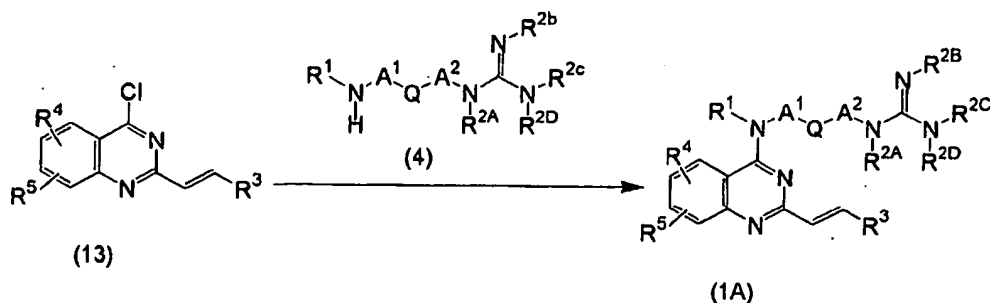


(式中、 X 、 Y 、 R^1 、 R^{2A} 、 R^{2B} 、 R^{2C} 、 R^{2D} 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 A^1 、 A^2 、 Q 及び E は、前記と同義。 R^8 はアルキルを表す。)

化合物(1)は、化合物(120)から公知の方法(Synthesis, 6,460,1988等)に従って製造することができる。 R^8 としてのアルキルは、炭素数1から4のものが好ましく、なかでもメチルが好ましい。

製造法 E

化合物(1)のうち E がエテニレン、 X 、 Y がともに N の化合物(1A)は、以下に示す反応工程によっても製造することができる。



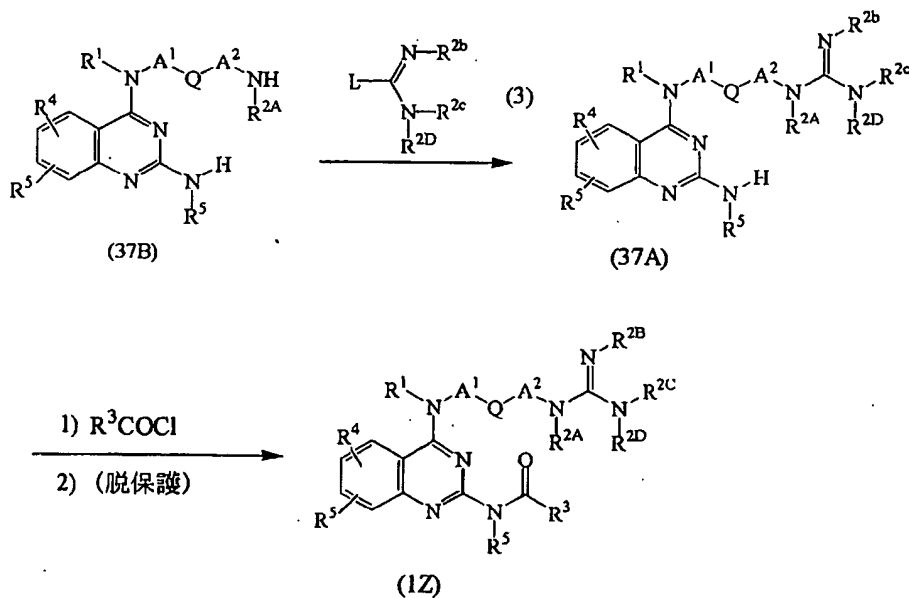
(式中、 R^1 、 R^{2A} 、 R^{2B} 、 R^{2C} 、 R^{2D} 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 A^1 、 A^2 、 R^{2b} 、 R^{2c} 及び Q は、前記と同義。)

化合物(13)と1当量～過剰量のアミン(4)とを水素化ナトリウ

ム、N,N-ジイソプロピルエチルアミン等の塩基存在下、1-ペンタノール、N,N-ジメチルホルムアミド、フェノール等の高沸点溶媒中、50℃～用いる溶媒の沸点の温度で数時間～数日間反応させ、さらにR^{2b}、R^{2c}が保護基の場合は、自体公知の方法を用いて脱保護することにより化合物(1A)を得ることができる。好ましくはフェノール中、150℃～180℃で5～24時間させ、塩酸にて脱保護を行うことにより化合物(1A)を得ることができる。

製造法F

化合物(1)のうちEが-NR³CO-、X、YがともにNの化合物(1Z)は、以下に示す反応工程によっても製造することができる。



(式中、R、R¹、R^{2A}、R^{2B}、R^{2C}、R^{2D}、R³、R⁴、R⁵、A¹、A²、R^{2b}、R^{2c}及びQは、前記と同義。)

化合物(37B)と1当量～過剰量の化合物(3)とをベンゼン、トルエン等の炭化水素系溶媒、ジオキサン、テトラヒドロフラン等のエーテル系溶媒、クロロホルム、塩化メチレン、1,2-ジクロロエタン等のハロゲン系溶媒、N,N-ジメチルホルムアミド等の溶媒中、0℃から用いる溶媒の沸点の温度で数時間～数日間反応させることによって化合物(37A)を得ることができる。なかでも、化合物(3)の脱離基Lとしてピラゾール-1-イル、保護基としてtert-ブトキシカルボニル、溶

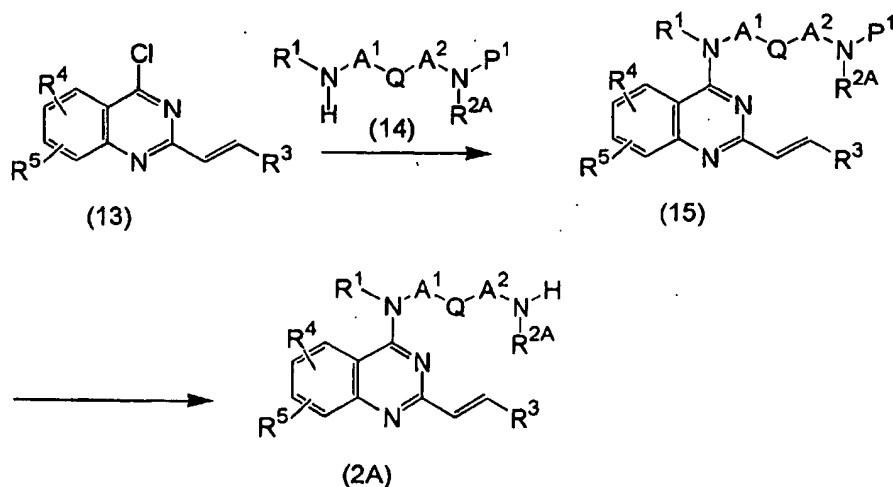
媒として1, 2-ジクロロエタンを用いるのが好ましい。

化合物(37A)と1当量～過剰量の酸クロリドとをベンゼン、トルエン等の炭化水素系溶媒、ジオキサン、テトラヒドロフラン等のエーテル系溶媒、塩化メチレン、1, 2-ジクロロエタン、クロロホルム等のハロゲン系溶媒中、トリエチルアミン、N,N-ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン等の塩基存在下、必要により4-ジメチルアミノピリジン等の触媒を加え、室温から用いる溶媒の沸点の温度で、数時間～数日間反応させ、さらに R^{2b} 、 R^{2c} が保護基の場合は、自体公知の方法により脱保護することによって化合物(1Z)を得ることができる。

かくして生成される化合物(1)は、それ自体公知の手段、例えば、濃縮、液性変換、転溶、溶媒抽出、結晶化、再結晶、分溜、クロマトグラフィー等により単離精製することができる。

原料化合物(2)は、下記の反応式に従って、製造することができる。

(a) 化合物(2)のうちEがエテニレン、X、YがともにNの場合。



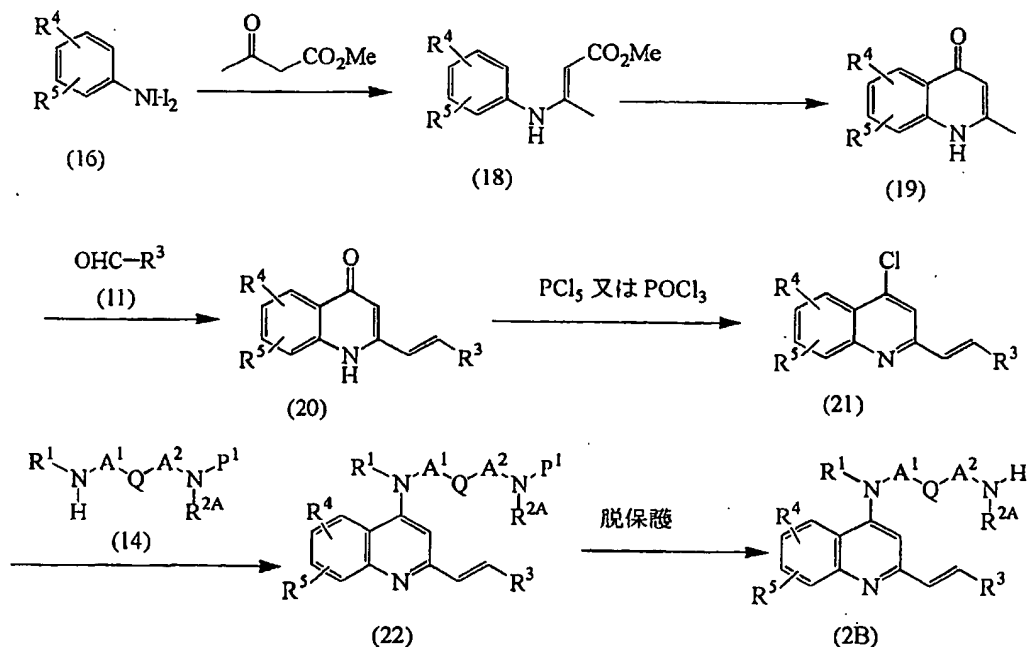
(式中、 R^1 、 R^{2A} 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 A^1 、 A^2 及びQは、前記と同義。
 P^1 は保護基を表す。)

保護基としては、tert-ブトキシカルボニル、ベンジルオキシカルボニル等を挙げることができる。

化合物(13)(国際公開公報 WO9909986 p13-15と同様にして取得)と1当量～過剰量のアミン(14)とをベンゼン、トルエン等の炭化水素系溶媒、ジオキサン、テトラヒドロフラン等のエーテル系溶媒、

エタノール、イソプロパノール等のアルコール系溶媒、N,N-ジメチルホルムアミド等の有機溶媒中、必要によりトリエチルアミン、N,N-ジイソプロピルエチルアミン等の塩基存在下、室温から用いる溶媒の沸点の温度で、数時間～数日間反応させ、さらに塩酸、トリフルオロ酢酸、またはパラジウム-カーボン存在下、水素添加して脱保護することにより化合物(2A)を得ることができる。なかでも、化合物(13)とP¹がtert-ブトキシカルボニルであるアミン(14)1～2当量をトルエン溶媒中、トリエチルアミン(TEA)存在下、100℃～130℃にて24～48時間反応させた後、塩酸にて脱保護を行うのが好ましい。

(b) 化合物(2)のうちEがエテニレン、XがCH、YがNの場合。



(式中、R¹、R^{2A}、R³、R⁴、R⁵、A¹、A²、Q及びP¹は、前記と同義。)

化合物(16)から公知の方法(JACS 70,4065(1948); JACS 70,2402(1948); JOC 12, 456(1947)等参照)にて化合物(19)を製造する。

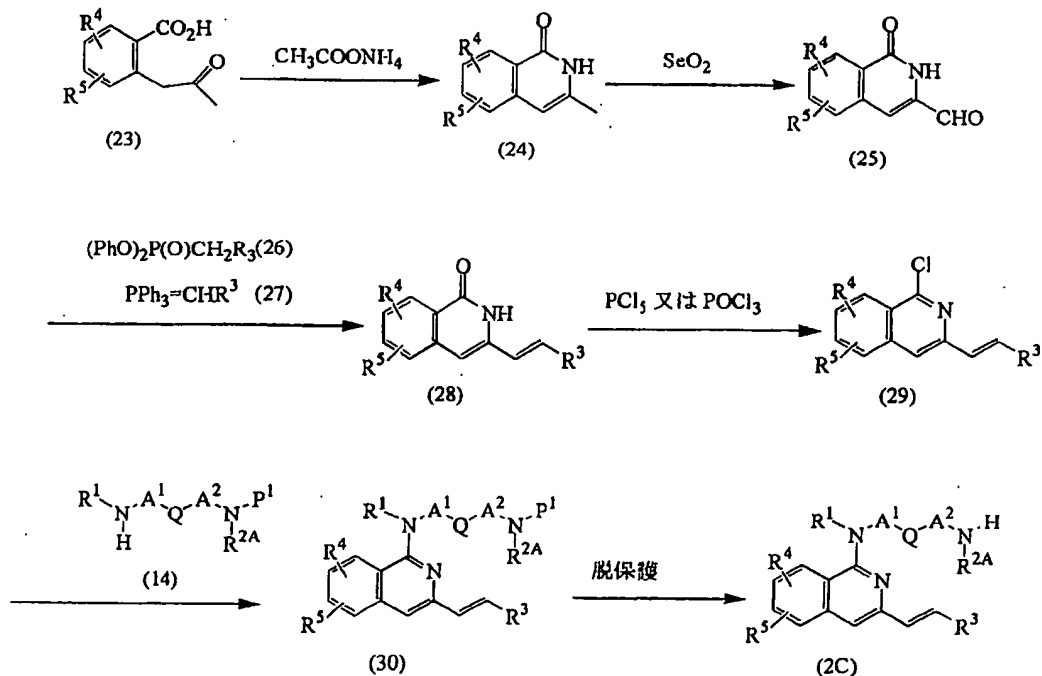
化合物(19)とアルデヒド(11)とを無水酢酸、酢酸又はトリフルオロ酢酸等の溶媒中、室温から用いる溶媒の沸点の温度で1～48時間、好ましくは無水酢酸溶媒中、80℃～100℃で5～24時間反応させることにより化合物(20)を得ることができる。アルデヒド(1

1) は、市販されているか又は公知の方法により製造することができる。

化合物(20)を無溶媒、もしくはトルエン、キシレン、1,2-ジクロロエタン等の溶媒中、室温から用いる溶媒の沸点の温度で、無溶媒の場合は室温から用いるクロロ化剤の沸点の温度で、オキシ塩化リン、五塩化リン等のクロロ化剤で1~24時間反応させることにより化合物(21)を得ることができる。このとき、必要によりジメチルアニリン、トリエチルアミン等の三級アミンを共存させてもよい。

化合物(21)と1当量〜過剰量のアミン(14)とを前記(a)のように反応させ、必要により、さらに自体公知の方法を用いて脱保護することにより化合物(2B)を得ることができる。なかでも化合物(21)とP¹がtert-ブトキシカルボニルであるアミン(14)1〜2当量をトルエン溶媒中、トリエチルアミン存在下、100℃〜130℃にて24〜48時間反応させ、得られた化合物(22)を塩化メチレン中、トリフルオロ酢酸にて脱保護を行うのが好ましい。

(c) 化合物 (2) のうち E がエテニレン、X が N、Y が CH の場合。



(式中、 R^1 、 R^{2A} 、 R^3 、 R^4 、 R^6 、 A^1 、 A^2 、 Q 及び P^1 は、前記と同義。Phはフェニルを表す。)

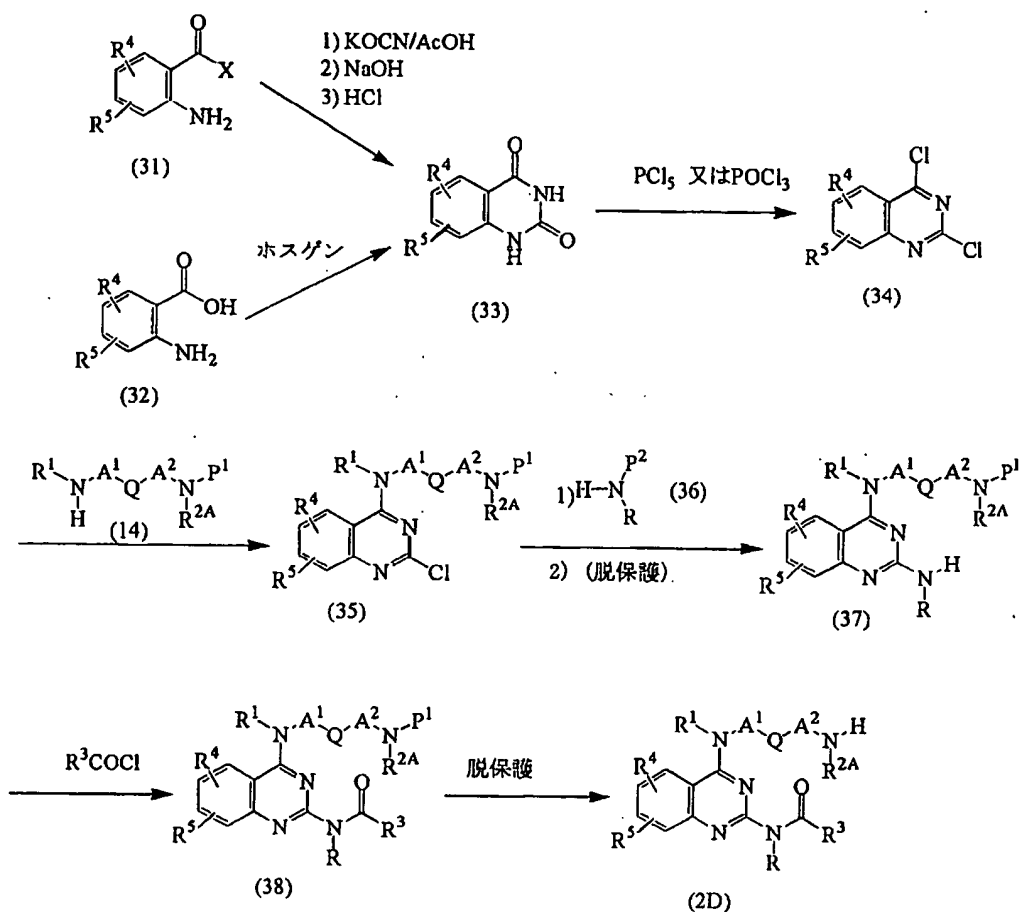
化合物(23)から公知の方法(J.Chem.Soc.Perkin Trans 1, 1990,1770)に従って化合物(24)を製造することができる。

化合物(24)と1～3当量の二酸化セレンをジオキサン、テトラヒドロフラン等のエーテル系溶媒、またはエタノール、イソプロパノール等のアルコール系溶媒中、室温から用いる溶媒の沸点の温度で、数時間～数日間、好ましくはジオキサン中、50℃～100℃で5～48時間反応させることによって化合物(25)を得ることができる。

化合物(25)と化合物(26)または化合物(27)とをジオキサン、テトラヒドロフラン等、反応に関与しない溶媒中、*n*-ブチルリチウム、水素化ナトリウム、ナトリウムヘキサメチルジシラジド等の塩基存在下、-78℃から用いる溶媒の沸点の温度で、数時間～数日間、好ましくはテトラヒドロフラン中、-20℃から室温で1～5時間反応させることによって化合物(28)を得ることができる。

上記(b)と同様にして、化合物(28)をオキシ塩化リン、五塩化リン等のクロル化剤で1～24時間反応させて化合物(29)を得ることができる。化合物(29)と1当量～過剰量のアミン(14)とを前記(a)のように反応させ、必要により、さらに自体公知の方法を用いて脱保護することにより化合物(2C)を得ることができる。

(d) 化合物(2)のうちEが-NRCO-、X、YがともにNの場合。



(式中、 R 、 R^1 、 R^{2A} 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 A^1 、 A^2 、 Q 及び P^1 は、前記と同義。 X はヒドロキシ基又はアミノ基を表す。 P^2 は水素原子、あるいは保護基(例えば、ベンジル、4-メトキシベンジル)を表す)。

化合物(34)は化合物(31)、(32)から公知の方法(日本特許第2923742号参照)に従って製造することができる。

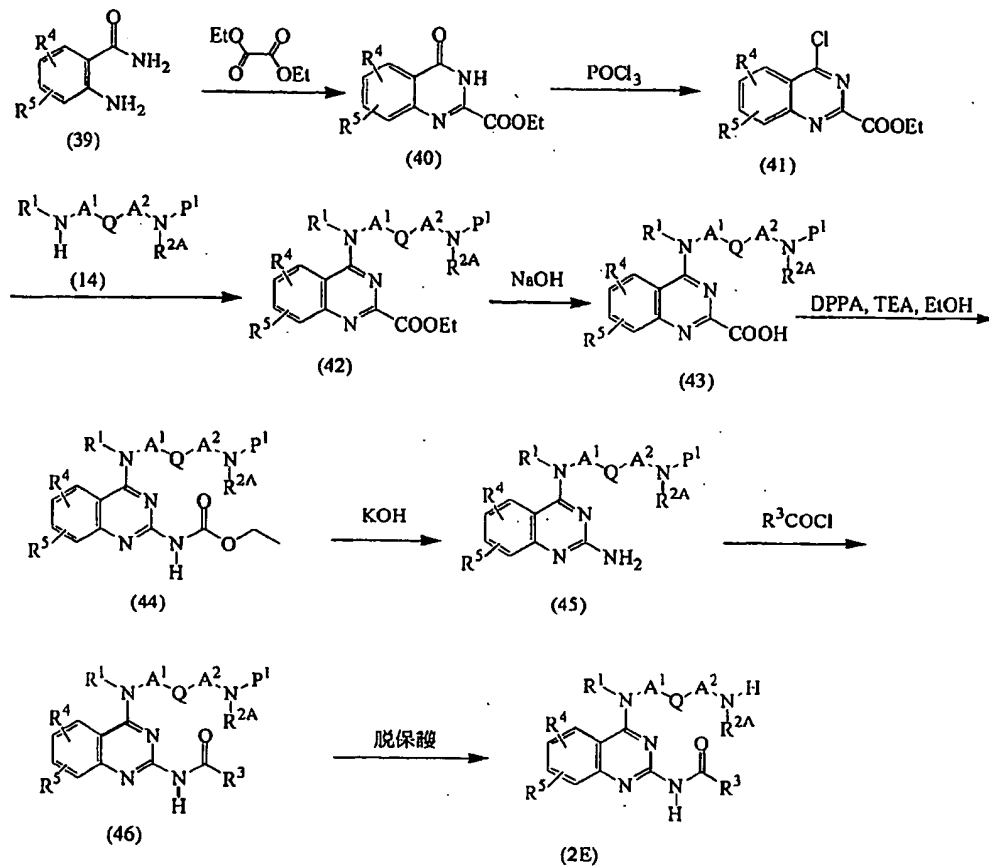
化合物(34)と1当量～過剰量のアミン(14)とを前記(a)と同溶媒中、必要によりトリエチルアミン、 N,N -ジイソプロピルエチルアミン等の塩基存在下、 $0^\circ C$ から用いる溶媒の沸点の温度で、数時間～数日間、好ましくはトリエチルアミン存在下、室温で5～48時間反応させることにより化合物(35)を得ることができる。

化合物(35)と1当量～過剰量のアミン(36)とをフェノール、ジフェニルエーテル等の高沸点溶媒中、必要によりトリエチルアミン、

N,N-ジイソプロピルエチルアミン等の塩基存在下、室温から用いる溶媒の沸点の温度で、数時間～数日間反応させるか、あるいはベンゼン、トルエン、キシレン等の炭化水素系溶媒、ジオキサン、テトラヒドロフラン等のエーテル系溶媒中、酢酸パラジウム等の金属触媒、及び 2,2'-ビス(ジフェニルホスフィノ)・1,1'-ビナフチル等の配位子、tert-ブトキシナトリウム等の塩基存在下、室温から用いる溶媒の沸点の温度で、数時間～数日間反応させ、 P^2 が保護基の場合、 P^1 に影響を与えない方法によって脱保護して化合物(37)を得ることができる。

化合物(37)と1当量～過剰量の酸クロリドとをベンゼン、トルエン等の炭化水素系溶媒、ジオキサン、テトラヒドロフラン等のエーテル系溶媒、塩化メチレン、1,2-ジクロロエタン、クロロホルム等のハロゲン系溶媒中、トリエチルアミン、N,N-ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン等の塩基存在下、必要により 4-ジメチルアミノピリジン等の触媒を加え、室温から用いる溶媒の沸点の温度で、数時間～数日間反応させることによって化合物(38)を得ることができる。化合物(38)を自体公知の方法により脱保護して化合物(2D)を得ることができる。なかんずく、塩化メチレンを溶媒として用い、トリエチルアミン存在下、触媒量の 4-ジメチルアミノピリジンを加え、室温にて 24～48 時間反応を行うのが好ましい。酸クロリドは、市販されているか又は公知の方法により製造することができる。

(e) 化合物(2)のうちEが $-NHCO-$ 、X、YがともにNの場合。



(式中、 R^1 、 R^{2A} 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 A^1 、 A^2 、 Q 及び P^1 は、前記と同義。)

化合物(39)から公知の方法(JOC 27, 4672(1962)参照)に従って化合物(41)を製造することができる。

化合物(41)と1当量～過剰量のアミン(14)とを前記(a)と同様に反応させることにより化合物(42)を得ることができる。なかでも化合物(41)とアミン(14)1～2当量をトルエン溶媒中、トリエチルアミン(TEA)存在下、100℃～130℃にて24～48時間反応を行うのが好ましい。

化合物(42)を自体公知の方法を用いて加水分解することによって化合物(43)は得られる。なかでも化合物(42)をエタノール中、1N-水酸化ナトリウム水溶液存在下、室温から60℃にて1～3時間反応させるのが好ましい。

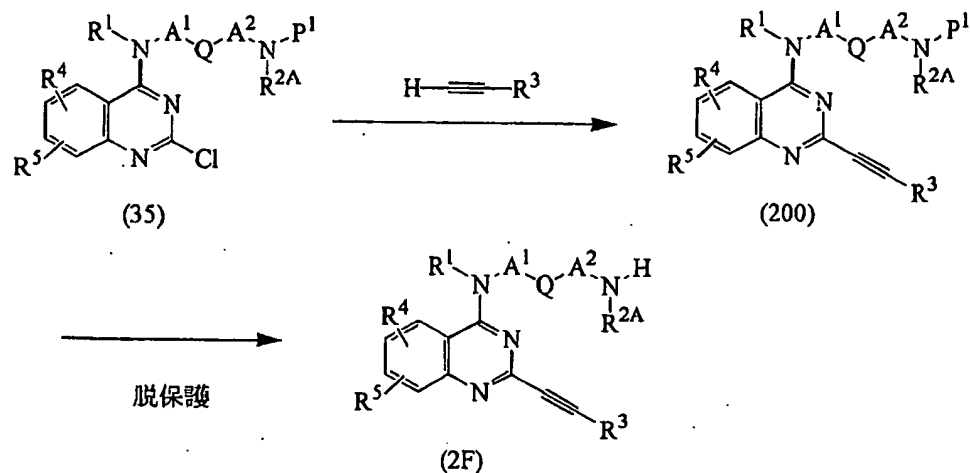
化合物(43)をエタノール、ベンジルアルコール等のアルコール溶媒中、トリエチルアミン、N,N-ジイソプロピルエチルアミン等の塩基存在下、ジフェニルリン酸アジド(DPPA)と室温から用いる溶媒の沸点の温度で、数時間～数日間反応させることにより化合物(44)を得ることができる。なかでも化合物(43)を還流エタノール中、トリエチルアミン存在下、24～48時間反応を行うのが好ましい。

化合物(44)をP¹に影響を及ぼさない自体公知の方法を用い、加水分解することによって化合物(45)は得られる。なかでも化合物(44)をメタノール中、水酸化カリウム存在下、室温から60℃にて1～3時間反応させるのが好ましい。

化合物(45)と1当量～過剰量の酸クロリドとをベンゼン、トルエン等の炭化水素系溶媒、ジオキサン、テトラヒドロフラン等のエーテル系溶媒、塩化メチレン、1,2-ジクロロエタン等のハロゲン系溶媒中、トリエチルアミン、N,N-ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン等の塩基存在下、必要により4-ジメチルアミノピリジン等の触媒を加え、室温から用いる溶媒の沸点の温度で、数時間～数日間反応させることによって化合物(46)は得ることができる。なかんずく、塩化メチレンを溶媒として用い、トリエチルアミン存在下、触媒量の4-ジメチルアミノピリジン加え、室温にて24～48時間反応を行うのが好ましい。

化合物(46)を自体公知の方法を用いて脱保護することにより化合物(2E)を製造することができる。P¹がtert-ブトキシカルボニルの場合、塩化メチレン中、室温にて、トリフルオロ酢酸を1～5時間反応させるのが好ましい。P¹がベンジルオキシカルボニルの場合、メタノール中、5%のパラジウム-炭素存在下、室温、常圧にて水素添加するのが好ましい。

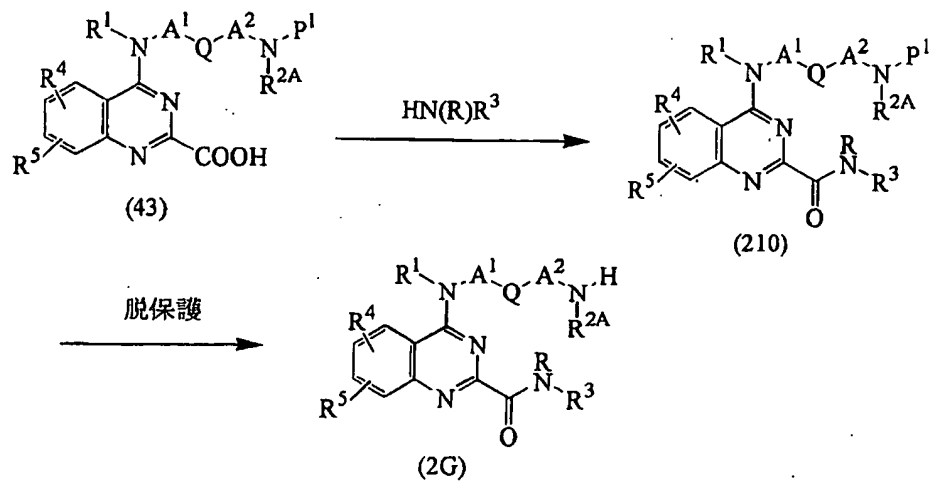
(f) 化合物(2)のうちEがエチニレン、X、YがともにNの場合。



(式中、 R^1 、 $\text{R}^{2\text{A}}$ 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 A^1 、 A^2 、 Q 及び P^1 は、前記と同義。)

化合物(35)から公知の方法(Heterocycles 24, 2311(1986)など)に従って化合物(200)を製造することができる。化合物(200)を自体公知の方法を用いて脱保護することにより化合物(2F)を得ることができる。

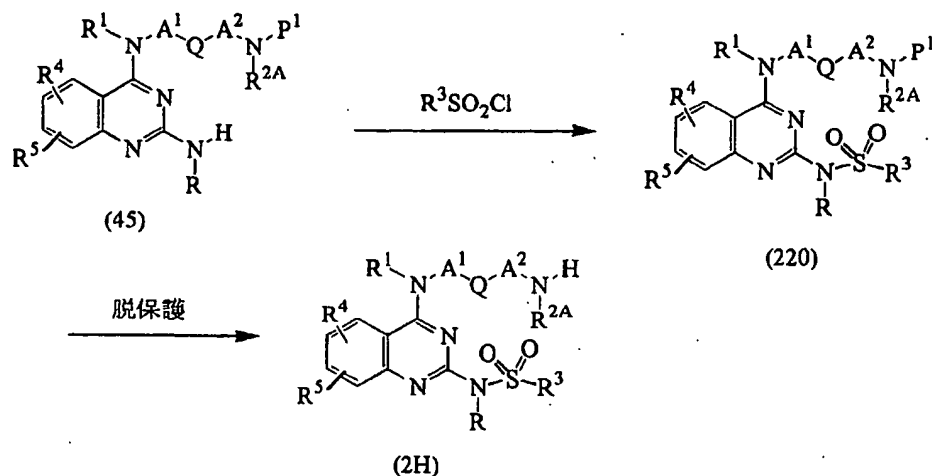
(g) 化合物(2)のうちEが $-\text{CONR}-$ 、X、YがともにNの場合。



(式中、 R 、 R^1 、 $\text{R}^{2\text{A}}$ 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 A^1 、 A^2 、 Q 及び P^1 は、前記と同義。)

化合物(43)から自体公知のアミド化方法に従って化合物(210)を製造することができる。さらに化合物(210)を自体公知の方法を用いて脱保護することにより化合物(2G)を得ることができる。

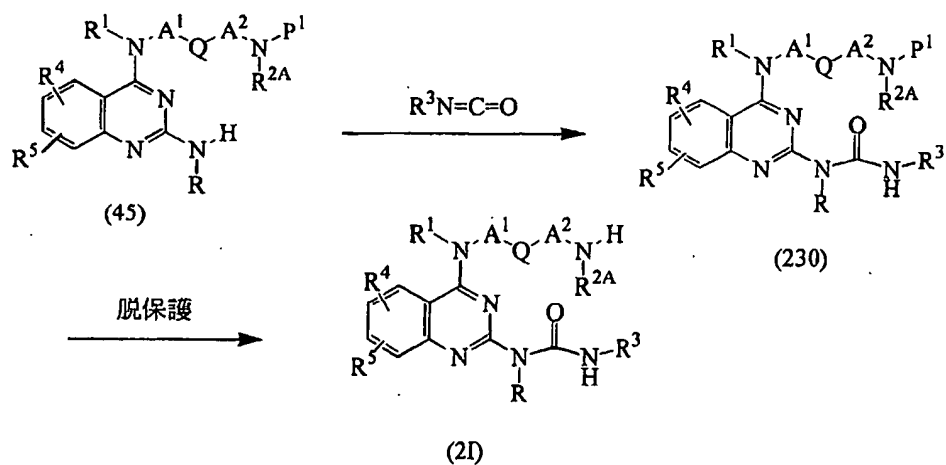
(h) 化合物(2)のうちEが $-\text{NRSO}_2-$ 、X、YがともにNの場合。



(式中、R、 R^1 、 R^{2A} 、 R^3 、 R^4 、 R^6 、 A^1 、 A^2 、Q及び P^1 は、前記と同義。)

化合物(45)から自体公知のスルホンアミド化の方法に従って化合物(220)を製造することができる。さらに化合物(220)を自体公知の方法を用いて脱保護することにより化合物(2H)を得ることができる。

(i) 化合物(2)のうちEが $-\text{NRCONH}-$ 、X、YがともにNの場合。

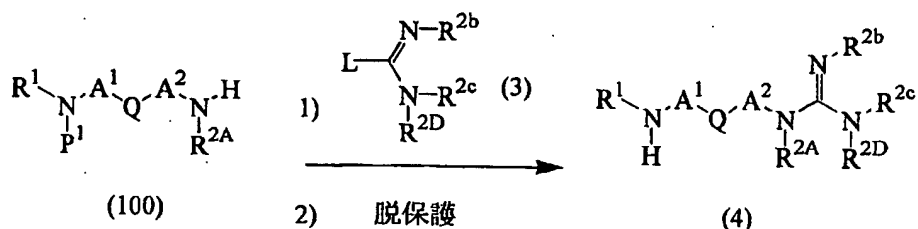


(式中、R、 R^1 、 R^{2A} 、 R^3 、 R^4 、 R^6 、 A^1 、 A^2 、Q及び P^1 は、前記と同義。)

化合物(45)から自体公知の方法でイソシアネートと反応させ化合物(230)を製造することができる。さらに化合物(230)を自体公知の方法を用いて脱保護することにより化合物(21)を得ることができる。

原料化合物(3)は、公知の方法(J. Org. Chem. 34, 616, 1969; Synthesis 6, 460, 1988 等)に従って製造することができる。

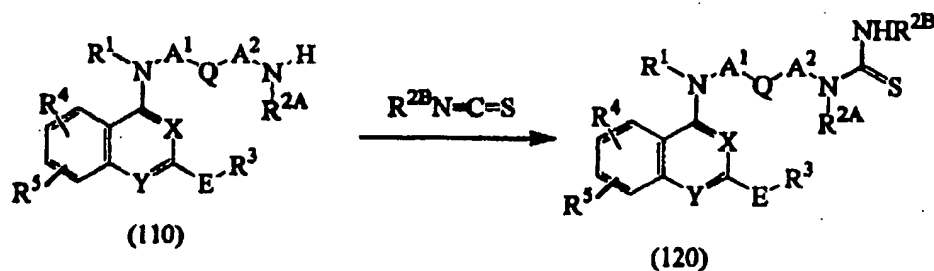
原料化合物(4)は、下記の反応式に従って製造することができる。



(式中、 R^1 、 R^{2A} 、 R^{2b} 、 R^{2c} 、 R^{2D} 、 A^1 、 A^2 、 Q 、 L 及び P^1 は、前記と同義。)

化合物(100)を前記製造法Aのように反応させて原料化合物(4)を製造することができる。この原料化合物(100)は、市販のものを用いるか、又は自体公知の方法によって製造することができる。

原料化合物(120)は、下記の反応式に従って製造することができる。



(式中、 R^1 、 R^{2A} 、 R^{2B} 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 A^1 、 A^2 、 E 、 Q 、 X 、及び Y は、前記と同義。)

化合物(110)と1当量～過剰量の $\text{R}^{2B}\text{N=C=S}$ とを前記製造法Aと同様な溶媒中、必要によりトリエチルアミン、 N 、 N -ジイソプロピルエチルアミンなどの塩基存在下、室温から用いる溶媒の沸点の温度で、

数時間～数日間反応させることにより得ることができる。なかでも、塩化メチレン中、室温にて1～24時間反応させるのが好ましい。

上記の製造法において、アミノ基や水酸基は、必要により、通常用いられる保護基で保護し、上記反応に付した後、適当な段階で酸処理、アルカリ処理、接触還元等自体公知の方法により保護基を脱離することができる。アミノ基の保護基としては、例えば、ベンジル、ベンジルオキシカルボニル、*t*-ブトキシカルボニル、トリフルオロアセチルを用いることができる。水酸基の保護基としては、メトキシメチル、2-メトキシエトキシメチル、メチルチオメチル、テトラヒドロピラニル、*tert*-ブチル、ベンジル、トリメチルシリル、*tert*-ブチルジメチルシリル等を用いることができる。

本発明化合物(1)の塩は、自体公知の方法により製造することができる。例えば、本発明化合物(1)の塩酸塩は、本発明化合物(1)を塩化水素のアルコール溶液又はエチルエーテル溶液で処理し、析出結晶を濾取するか、結晶が析出しない場合は、溶液を濃縮して結晶を析出させた後、濾取することにより得ることができる。

式(1)で表される本発明に係る化合物は、後記の試験例に示すようにノシセプチン受容体と結合し、アゴニスト作用又はアンタゴニスト作用を示すので、鎮痛薬、抗炎症薬、利尿薬、麻酔薬、抗血圧薬、抗不安薬、抗肥満薬、聴覚制御薬、抗うつ薬、抗痴呆薬、麻薬性鎮痛薬耐性克服薬として有用である。

本発明化合物を医薬として投与する場合、本発明化合物はそのまま又は医薬的に許容される無毒性かつ不活性の担体中に、例えば、0.1%～99.5%、好ましくは0.5%～90%含有する医薬組成物として、人を含む哺乳動物に投与される。

担体としては、固形、半固形、又は液状の希釈剤、充填剤、及びその他の処方用の助剤一種以上が用いられる。医薬組成物は、投与単位形態で投与することが望ましい。本発明化合物は水に溶けるので、固形剤の他、液剤(例、静脈内投与用注射剤、膀胱注入剤、経口投与用シロップ剤)として用いることができる。医薬組成物は、組織内投与、経口投与、

局所投与（経皮投与等）又は経直腸的に投与することができる。これらの投与方法に適した剤型で投与されるのはもちろんである。例えば、経口投与又は静脈内投与が好ましい。

鎮痛薬としての用量は、年齢、体重、痛みの性質、程度等の患者の状態、投与経路を考慮した上で調整することが望ましいが、通常は、成人に対して本発明の有効成分量として、経口投与の場合 1 日あたり、1 mg ～ 1,000 mg / 成人の範囲、好ましくは、1 mg ～ 500 mg / 成人の範囲、静脈投与の場合 1 日あたり、1 mg ～ 100 mg / 成人の範囲、好ましくは、1 mg ～ 50 mg / 成人の範囲である。場合によっては、これ以下でも足りるし、また逆にこれ以上の用量を必要とすることもある。通常、1 日 1 回又は数回に分けて投与するか又は 1 日 1 ～ 24 時間かけて静脈内に連続投与することができる。

組織内投与は、皮下・筋肉内、膀胱内又は静脈内注射用としたところの液状用量単位形態、例えば溶液や懸濁剤の形態を用いることによって行うことができる。これらのものは、化合物の一定量を、注射の目的に適合する非毒性の液状担体、例えば水性や油性の媒体に懸濁し又は溶解し、ついで該懸濁液又は溶液を滅菌することにより製造される。又は、化合物の一定量をバイアルにとり、そののち該バイアルとその内容物を滅菌し密閉してもよい。投与直前に溶解又は混合するために、粉末又は凍結乾燥した有効成分に添えて、予備的のバイアルや担体を準備してもよい。注射液を等張にするために非毒性の塩や塩溶液を添加してもよい。さらに安定剤、保存剤、乳化剤のようなものを併用することもできる。

経口投与は固形又は液状の用量単位、例えば、末剤、散剤、錠剤、糖衣剤、カプセル剤、顆粒剤、懸濁剤、液剤、シロップ剤、ドロップ剤、舌下錠、坐剤、その他の剤型によって行うことができる。末剤は活性物質を適当な細かさにするにより製造される。散剤は活性物質を適当な細かさとし、ついで同様に細かくした医薬用担体、例えば澱粉、マンニトールのような可食性炭水化物その他と混合することにより製造される。必要に応じ風味剤、保存剤、分散剤、着色剤、香料その他のものを混じてもよい。

カプセル剤は、まず上述のようにして粉末状となった末剤や散剤あるいは錠剤の項で述べるように顆粒化したものを、例えばゼラチンカプセルのようなカプセル外皮の中へ充填することにより製造される。滑沢剤や流動化剤、例えばコロイド状のシリカ、タルク、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、固形のポリエチレングリコールのようなものを粉末状態のものに混合し、然るのちに充填操作を行うこともできる。崩壊剤や可溶化剤、例えばカルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースカルシウム、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、クロスカルメロースナトリウム、カルボキシスターチナトリウム、炭酸カルシウム、炭酸ナトリウム、を添加すれば、カプセル剤が摂取されたときの医薬の有効性を改善することができる。

また、本品の微粉末を植物油、ポリエチレングリコール、グリセリン、界面活性剤中に懸濁分散し、これをゼラチンシートで包んで軟カプセル剤とすることができる。錠剤は粉末混合物を作り、顆粒化もしくはスラグ化し、ついで崩壊剤又は滑沢剤を加えたのち打錠することにより製造される。粉末混合物は、適当に粉末化された物質を上述の希釈剤やベースと混合し、必要に応じ結合剤（例えば、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ヒドロキシプロピルセルロース、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ゼラチン、ポリビニルピロリドン、ポリビニルアルコール等）、溶解遅延化剤（例えば、パラフィン、ワックス、硬化ヒマシ油等）、再吸収剤（例えば、四級塩）や吸着剤（例えばベントナイト、カオリン、リン酸ジカルシウム等）をも併用してもよい。粉末混合物は、まず結合剤、例えばシロップ、澱粉糊、アラビアゴム、セルロース溶液又は高分子物質溶液で湿らせ、ついで篩を強制通過させて顆粒とすることができる。このように粉末を顆粒化するかわりに、まず打錠機にかけたのち、得られる不完全な形態のスラグを破砕して顆粒にすることも可能である。

このようにして作られる顆粒は、滑沢剤としてステアリン酸、ステアリン酸塩、タルク、ミネラルオイルその他を添加することにより、互いに付着することを防ぐことができる。このように滑沢化された混合物を

ついで打錠する。

こうして製造した素錠にフィルムコーティングや糖衣を施すことができる。

また薬物は、上述のように顆粒化やスラグ化の工程を経ることなく、流動性の不活性担体と混合したのちに直接打錠してもよい。シェラックの密閉被膜からなる透明又は半透明の保護被覆、糖や高分子材料の被覆、及び、ワックスよりなる磨上被覆の如きも用いうる。

他の経口投与剤型、例えば溶液、シロップ、エリキシル等もまたその一定量が薬物の一定量を含むように用量単位形態にすることができる。シロップは、化合物を適当な香味水溶液に溶解して製造され、またエリキシルは非毒性のアルコール性担体を用いることにより製造される。懸濁剤は、化合物を非毒性担体中に分散させることにより処方される。可溶化剤や乳化剤（例えば、エトキシ化されたイソステアリルアルコール類、ポリオキシエチレンソルビトールエステル類）、保存剤、風味賦与剤（例えば、ペパメント油、サッカリン）その他もまた必要に応じ添加することができる。

必要とあらば、経口投与のための用量単位処方マイクロカプセル化してもよい。該処方はまた被覆をしたり、高分子・ワックス等中にうめこんだりすることにより作用時間の延長や持続放出をもたらすこともできる。

直腸投与は、化合物を低融点の水に可溶又は不溶の固体、例えばポリエチレングリコール、カカオ脂、高級エステル類（例えばパルミチン酸ミリスチルエステル）及びそれらの混合物を混じた坐剤を用いることによって行うことができる。

発明を実施するための最良の形態

次に、代表的な原料化合物の製造例（参考例）、本発明化合物の製造例（実施例）、製剤例、試験例を掲げて本発明を更に詳しく説明するが、本発明はこれらに限定されるものではない。なお、比旋光度は20℃で測定した。

参考例 1

N-tert-ブトキシカルボニル-1,6-ヘキサンジアミン

1,6-ヘキサンジアミン 5.9g のテトラヒドロフラン 30ml 溶液に 2% 水酸化ナトリウム水溶液 30ml を加え、0℃に冷却した。これにジ-tert-ブチルジカーボネート 4.46g のテトラヒドロフラン 30ml 溶液を滴下し、徐々に室温にあげながら 15 時間攪拌した。反応溶液に水を加え、酢酸エチルにて抽出した後、硫酸ナトリウムで乾燥、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィーにて精製して目的化合物 3.1g を得た。

参考例 1 と同様にして以下の化合物を製造した。

N-tert-ブトキシカルボニル-1,2-エチレンジアミン

N-tert-ブトキシカルボニル-1,3-プロパンジアミン

N-tert-ブトキシカルボニル-1,4-ブタンジアミン

N-tert-ブトキシカルボニル-1,5-ペンタンジアミン

N-tert-ブトキシカルボニル-1,7-ヘプタンジアミン

N-tert-ブトキシカルボニル-1,8-オクタンジアミン

N-tert-ブトキシカルボニルピペラジン

シス-N-tert-ブトキシカルボニル-1,2-シクロヘキサンジアミン

トランス-N-tert-ブトキシカルボニル-1,2-シクロヘキサンジアミン

シス-N-tert-ブトキシカルボニル-1,3-シクロヘキサンジアミン

トランス-N-tert-ブトキシカルボニル-1,3-シクロヘキサンジアミン

シス-N-tert-ブトキシカルボニル-1,4-シクロヘキサンジアミン

トランス-N-tert-ブトキシカルボニル-1,4-シクロヘキサンジアミン

参考例 2

(1S,2R)-2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-シクロヘキシルアミン

工程 1

(1R,2R)-N-tert-ブトキシカルボニル-2-ベンジルオキシシク

ロヘキシルアミン

(1 R, 2 R) - 2 - ベンジルオキシシクロヘキシルアミンの 3.0g のテトラヒドロフラン 30ml 溶液に 2 % 水酸化ナトリウム水溶液 30ml を加え、0 °C に冷却した。これにジ-tert-ブチル-ジ-カーボネート 4.46g のテトラヒドロフラン 30ml 溶液を滴下し、徐々に室温にあげながら 15 時間攪拌した。反応溶液に水を加え、酢酸エチルにて抽出した。硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮して目的化合物 4.45g を得た。

工程 2

(1 R, 2 R) - N - tert-ブトキシカルボニル-2-ヒドロキシシクロヘキシルアミン

(1 R, 2 R) - N - tert-ブトキシカルボニル-2-ベンジルオキシシクロヘキシルアミン 3.0g のメタノール 100ml 溶液に 5 % パラジウム炭素 300mg を加え、室温、常圧にて水素添加した。48 時間後、パラジウム炭素をろ過し、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 2:1) にて目的化合物 2.0g を得た。

工程 3

(1 R, 2 S) - N - tert-ブトキシカルボニル-2-フタルイミノシクロヘキシルアミン

アルゴン雰囲気下、(1 R, 2 R) - N - tert-ブトキシカルボニル-2-ヒドロキシシクロヘキシルアミン 500mg の無水テトラヒドロフラン 20ml 溶液に、トリフェニルホスフィン 913mg、フタルイミド 513mg を加え、氷冷下、アゾジカルボン酸ジエチルエステルの 40 % トルエン溶液 1.58ml を滴下し、徐々に室温に戻しながら、24 時間攪拌した。溶媒を留去後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 2:1) にて精製して目的化合物 550mg を得た。

工程 4

(1 S, 2 R) - 2 - tert-ブトキシカルボニルアミノシクロヘキシルアミン

(1 R, 2 S) - N - tert-ブトキシカルボニル-2-フタルイミノシクロヘキシルアミン 2.50g のエタノール 80ml 溶液にヒドラジン水和物

1.82gを加え、3時間還流した。溶媒を留去後、残渣に10%水酸化ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムにて抽出した。濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム：メタノール＝10:1）にて精製して目的化合物 1.60gを得た。

参考例2と同様にして以下の化合物を製造した。

(1R,2S)-2-tert-ブトキシカルボニルアミノシクロヘキシルアミン、

(1R,2S)-2-tert-ブトキシカルボニルアミノシクロペンチルアミン、

(1S,2R)-2-tert-ブトキシカルボニルアミノシクロペンチルアミン、

4-アミノ-N-tert-ブトキシカルボニルピペリジン

参考例3

1-tert-ブトキシカルボニルアミノ-6-アミノヘプタン

工程1

6-tert-ブトキシカルボニルアミノ-1-ヘキサノール

6-アミノ-1-ヘキサノール 5.1gのクロロホルム 100ml溶液にジ-tert-ブチルジーカーボネート 10.4gを滴下し12時間攪拌した。反応液を濃縮し、残渣をn-ヘキサンにて洗浄して目的化合物 9.40gを白色結晶として得た。

工程2

6-tert-ブトキシカルボニルアミノヘキサナール

6-tert-ブトキシカルボニルアミノ-1-ヘキサノール 1.0gの塩化メチレン 20ml溶液に4オングストロームモレキュラーシーブス 3g、N-メチルモルホリン-N-オキシド 808mg及び触媒量の過ルテニウム酸テトラプロピルアンモニウムを加え24時間攪拌した。反応液をセライトろ過し、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（n-ヘキサン：酢酸エチル＝2:1）にて精製して目的化合物 660mgを得た。

工程3

1-tert-ブトキシカルボニルアミノ-6-ヒドロキシヘプタン

アルゴン雰囲気下、6-tert-ブトキシカルボニルアミノヘキサナール 650mg の無水テトラヒドロフラン 10ml 溶液を -78℃ に冷却し、メチルマグネシウムプロミド (1.0M テトラヒドロフラン溶液) 6.8ml を滴下した。2 時間後、反応液に水を加え、酢酸エチルにて抽出、乾燥した。濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン: 酢酸エチル = 2:1) にて精製して目的化合物 280mg を得た。

工程 4

1-tert-ブトキシカルボニルアミノ-6-フタルイミノヘプタン

アルゴン雰囲気下、1-tert-ブトキシカルボニルアミノ-6-ヒドロキシヘプタン 270mg の無水テトラヒドロフラン 7ml 溶液に、トリフェニルホスフィン 367mg、フタルイミド 258mg を加え、氷冷下、アゾジカルボン酸ジエチルエステルの 40% トルエン溶液 0.80ml を滴下し、徐々に室温に戻しながら、24 時間攪拌した。溶媒を留去後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン: 酢酸エチル = 4:1) にて精製して目的化合物 321mg を得た。

工程 5

1-tert-ブトキシカルボニルアミノ-6-アミノヘプタン

1-tert-ブトキシカルボニルアミノ-6-フタルイミノヘプタン 321mg のエタノール 10ml 溶液にヒドラジン水和物 89mg を加え、4 時間加熱還流した。溶媒を留去後、残渣に 10% 水酸化ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムにて抽出した。硫酸ナトリウムで乾燥、濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム: メタノール = 10:1) にて精製して目的化合物 202mg を得た。

参考例 4

シス-4-トリフルオロアセチルアミノメチルシクロヘキシルアミン

工程 1

シス-4-アミノシクロヘキサンカルボン酸メチルエステル塩酸塩

シス-4-アミノシクロヘキサンカルボン酸 2.0g のメタノール 20ml 溶液に塩化チオニル 3.57ml を加え、3 時間攪拌した。反応溶液を濃縮

し、残渣をエチルエーテルにて洗浄して目的化合物 2.64g を無色結晶として得た。

工程 2

シス-4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)シクロヘキサンカルボン酸メチルエステル

シス-4-アミノシクロヘキサンカルボン酸メチルエステル塩酸塩 2.64g のクロロホルム 30 ml 溶液にトリエチルアミン 1.52g を加え、これにジ-tert-ブチルジカーボネート 3.27g を滴下した。3 時間後、反応液に水を加えクロロホルムにて抽出後、硫酸マグネシウムにて乾燥した。溶媒を留去後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム）にて精製して目的化合物 3.62g を得た。

工程 3

シス-N-(tert-ブトキシカルボニル)-4-ヒドロキシメチルシクロヘキシルアミン

アルゴン雰囲気下、水素化リチウムアルミニウム 1.29g の無水エチルエーテル 40ml 懸濁液に氷冷下、シス-4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)シクロヘキサンカルボン酸メチルエステル 5.80g の無水エチルエーテル 20ml 溶液を滴下し、徐々に室温に戻しながら 3 時間攪拌した。反応液を 0℃ に冷却し、少量の水を加え、過剰の水素化リチウムアルミニウムを分解した。不溶物をセライトにてろ過し、濃縮後、残渣を n-ヘキサンにて洗浄して目的化合物 3.60g を無色結晶として得た。

工程 4

シス-N-(tert-ブトキシカルボニル)-4-フタルイミノメチルシクロヘキシルアミン

アルゴン雰囲気下、シス-N-(tert-ブトキシカルボニル)-4-ヒドロキシメチルシクロヘキシルアミン 3.60g の無水テトラヒドロフラン 50ml 溶液に、トリフェニルホスフィン 4.12g、フタルイミド 2.31g を加え、氷冷下、アゾジカルボン酸ジエチルエステルの 40% トルエン溶液 6.84ml を滴下し、徐々に室温に戻しながら、15 時間攪拌した。溶媒を留去後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム）

にて精製して目的化合物 3.45g を得た。

工程 5

シス-N-(tert-ブトキシカルボニル)-4-トリフルオロアセチルアミノメチルシクロヘキシルアミン

シス-N-(tert-ブトキシカルボニル)-4-フタルイミノメチルシクロヘキシルアミン 3.45g のエタノール 35ml 溶液にヒドラジン水和物 0.72g を加え、5 時間加熱還流した。溶媒を留去後、残渣に 10% 水酸化ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムにて抽出した。濃縮後、残渣のメタノール 25ml 溶液にトリエチルアミン 1.17g、トリフルオロ酢酸エチルエステル 1.64g を加え、15 時間攪拌した。反応液を濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム:メタノール=40:1)にて精製して目的化合物 2.50g を得た。

工程 6

シス-4-トリフルオロアセチルアミノメチルシクロヘキシルアミン

シス-N-(tert-ブトキシカルボニル)-4-トリフルオロアセチルアミノメチルシクロヘキシルアミン 0.53g の塩化メチレン溶液にトリフルオロ酢酸 2ml を加え 2 時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム溶液を加えアルカリ性とした後、クロロホルムにて抽出した。硫酸ナトリウムにて乾燥後、濃縮して目的化合物 0.19g を淡黄色油状物として得た。

参考例 4 と同様にして以下の化合物を製造した。

シス-2-トリフルオロアセチルアミノメチルシクロヘキシルアミン

参考例 5

トランス-N-tert-ブトキシカルボニル-1,4-ビス(アミノメチル)シクロヘキサン

工程 1

トランス-1,4-シクロヘキサンジカルボン酸ジメチルエステル

氷冷下、メタノール 25ml にチオニルクロリド 6ml を滴下し、1 時間攪拌した。これにトランス-1,4-シクロヘキサンジカルボン酸 3.44g を加え、室温で 20 時間攪拌した。反応液を濃縮した後、残渣に氷を加

え、10%水酸化ナトリウム水溶液を加えアルカリ性とした。クロロホルムにて抽出、乾燥後、濃縮した。残渣をn-ヘキサンで洗浄し、目的化合物 3.9g を得た。

工程 2

トランス-1,4-ビス(ヒドロキシメチル)シクロヘキサン

アルゴン気流下、水素化リチウムアルミニウム 2.96g の無水テトラヒドロフラン 100ml の懸濁液に、-20℃にてトランス-1,4-シクロヘキサジカルボン酸ジメチルエステル 3.9g の無水テトラヒドロフラン溶液を滴下し、2時間 30分攪拌した。反応液に氷水を加えて反応を終了し、不溶物をセライトろ過した。硫酸マグネシウムにて乾燥後、残渣を濃縮して目的化合物 2.80g を得た。

工程 3

トランス-1,4-ビス(フタルイミノメチル)シクロヘキサン

トランス-1,4-ビス(ヒドロキシメチル)シクロヘキサン 1.60g のトルエン 200ml 溶液にトリフェニルホスフィン 6.98g を加え、氷冷下、フタルイミド 3.92g 及び、アゾジカルボン酸ジエチルエステルの 40%トルエン溶液 11.58ml を滴下し、室温にて 18時間攪拌した。残渣に水を加えクロロホルムにて抽出後、乾燥、濃縮した。残渣をエチルエーテル及びメタノールにて洗浄し、目的化合物 3.53g を得た。

工程 4

トランス-N, N'-ジ-tert-ブトキシカルボニル-1,4-ビス(アミノメチル)シクロヘキサン

トランス-1,4-ビス(フタルイミノメチル)シクロヘキサン 3.50g のエタノール 50ml 懸濁液にヒドラジン水和物 4.35g を加え、2時間加熱還流した。反応液を濃縮後、10%水酸化ナトリウム水溶液 20ml 及び 1,4-ジオキサン 30ml を加え、氷冷下、ジ-tert-ブチル-ジ-カーボネート 6.50g を滴下し、室温にて 2時間攪拌した。クロロホルムで抽出後、乾燥、濃縮した。残渣をn-ヘキサンで洗浄、乾燥して目的化合物 2.80g を得た。

工程 5

トランス-N-tert-ブトキシカルボニルビス-1,4-(アミノメチル)
シクロヘキサン

トランス-N, N'-ジ-tert-ブトキシカルボニル-1,4-ビス(アミノメチル)シクロヘキサン 2.75g の塩化メチレン溶液 40ml に 4 N 塩化水素酢酸エチル溶液 5ml を加え、室温で 2 時間攪拌後、反応液を濃縮した。これに 10% 水酸化ナトリウム水溶液 40ml 及び 1,4-ジオキサン 20ml を加え、氷冷下、ジ-tert-ブチル-ジ-カーボネート 0.90g を滴下し、室温にて 2 時間攪拌した。クロロホルムで抽出後、乾燥、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム:メタノール=20:1)で精製して目的化合物 0.25g を得た。

参考例 5 と同様にして以下の化合物を製造した。

シス-N-tert-ブトキシカルボニル-1,4-ビス(アミノメチル)シクロヘキサン

実施例 1

シス-N-アミジノ-2-[2-(4-クロロスチリル)-6-メトキシ
シキナゾリン-4-イル]アミノシクロヘキシルアミン 二塩酸塩

工程 1

シス-N-tert-ブトキシカルボニル-2-[2-(4-クロロスチリル)
-6-メトキシシキナゾリン-4-イル]アミノシクロヘキシルアミン

4-クロロ-2-(4-クロロスチリル)-6-メトキシシキナゾリン 391mg、シス-2-(tert-ブトキシカルボニル)アミノシクロヘキシルアミン 379mg 及びトリエチルアミン 358mg のトルエン溶液 20ml に触媒量の 4-ジメチルアミノピリジンを加え、20 時間加熱還流した。反応溶液を留去した後、残渣に水を加え、クロロホルムにて抽出し、硫酸マグネシウムにて乾燥、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム:メタノール=50:1)にて精製して目的化合物 580mg を得た。

工程 2

シス-2-[2-(4-クロロスチリル)-6-メトキシシキナゾリン-
4-イル]アミノシクロヘキシルアミン

シス-N-tert-ブトキシカルボニル-2-[2-(4-クロロスチリル)-6-メトキシキナゾリン-4-イル]アミノシクロヘキシルアミン 520mg のメタノール 10ml 溶液に 4 N 塩化水素酢酸エチル溶液 5ml を加え、50℃にて 24 時間反応した。溶媒を留去後、残渣に 10% 水酸化ナトリウム水溶液を加えてアルカリ性とし、クロロホルムにて抽出した。濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム：メタノール=10:1）にて精製して目的化合物 378mg を得た。

工程 3

シス-N-[N, N'-ビス(tert-ブトキシカルボニル)]アミノ-2-[2-(4-クロロスチリル)-6-メトキシキナゾリン-4-イル]アミノシクロヘキシルアミン

シス-2-[2-(4-クロロスチリル)-6-メトキシキナゾリン-4-イル]アミノシクロヘキシルアミン 400mg のジクロロエタン 5ml 及び N,N'-ジメチルホルムアミド 1 ml 溶液に N,N'-ビス(tert-ブトキシカルボニル)-1H-ピラゾール-1-カルボキシアミジン 273mg を加え、室温にて 15 時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層をさらに水、飽和食塩水にて洗浄後、硫酸マグネシウムにて乾燥した。濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム：メタノール=30:1）にて精製して目的化合物 580mg を得た。

工程 4

シス-N-アミノ-2-[2-(4-クロロスチリル)-6-メトキシキナゾリン-4-イル]アミノシクロヘキシルアミン 二塩酸塩

シス-N-[N, N'-ビス(tert-ブトキシカルボニル)]アミノ-2-[2-(4-クロロスチリル)-6-メトキシキナゾリン-4-イル]アミノシクロヘキシルアミン 570mg のメタノール 8ml 及びクロロホルム 8ml 溶液に 4 N 塩化水素酢酸エチル溶液 5ml を加え、50℃にて 48 時間反応した。濃縮後、酢酸エチルにて結晶化させて目的化合物 310mg を淡黄色結晶として得た。

正イオン F A B - M S m/z : 451 [M+H]⁺

元素分析値 ($C_{24}H_{27}N_6ClO \cdot 2HCl \cdot 2H_2O$ として)

計算値 (%) C:51.48 H: 5.94 N:15.01

実測値 (%) C:51.75 H: 5.64 N:15.01

実施例 2

シス-N-アミノ-2-[2-(4-クロロベンゾイルアミノ)-6-
-メトキシキナゾリン-4-イル]アミノシクロヘキシルアミン 二塩
酸塩

工程 1

シス-N-tert-ブトキシカルボニル-2-(2-エトキシカルボニル-
6-メトキシキナゾリン-4-イル)アミノシクロヘキシルアミン

4-クロロ-2-エトキシカルボニル-6-メトキシキナゾリン
1.96g のトルエン 70ml 溶液にシス-2-tert-ブトキシカルボニルアミ
ノシクロヘキシルアミン 1.58g、トリエチルアミン 0.74g を加え 15 時間
加熱還流した。濃縮後、水を加えクロロホルムにて抽出、乾燥した。溶
媒を留去後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホル
ム) にて精製して目的化合物 2.70g を得た。

工程 2

シス-N-tert-ブトキシカルボニル-2-(2-カルボキシー-6-メト
キシキナゾリン-4-イル)アミノシクロヘキシルアミン

シス-N-tert-ブトキシカルボニル-2-(2-エトキシカルボニル
-6-メトキシキナゾリン-4-イル)アミノシクロヘキシルアミン
1.70g のメタノール 5ml 溶液に 1 N 水酸化ナトリウム水溶液 5ml を加え
室温にて 3 時間攪拌した。反応溶液に 1 N 硫酸水素カリウム水溶液を加
え pH=5 とした後、クロロホルムにて抽出、乾燥した。溶媒を留去後、
残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム:メタノー
ル=10:1) にて精製して目的化合物 1.10g を得た。

工程 3

シス-N-tert-ブトキシカルボニル-2-(2-エトキシカルボニルア
ミノ-6-メトキシキナゾリン-4-イル)アミノシクロヘキシルアミ
ン

シス-N-tert-ブトキシカルボニル-2-(2-カルボキシ-6-メトキシキナゾリン-4-イル) アミノシクロヘキシルアミン 1.03g のテトラヒドロフラン 10ml 溶液にジフェニルリン酸アジド 0.82g、エタノール 1.14g 及びトリエチルアミン 0.3g を加え、80℃にて 72 時間反応した。反応液を濃縮後、水を加えクロロホルムにて抽出、乾燥した。溶媒を留去後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム：メタノール=50:1）にて精製して目的化合物 800mg を得た。

工程 4

シス-2-(2-アミノ-6-メトキシキナゾリン-4-イル) アミノ-N-tert-ブトキシカルボニルシクロヘキシルアミン

シス-N-tert-ブトキシカルボニル-2-(2-エトキシカルボニルアミノ-6-メトキシキナゾリン-4-イル) アミノシクロヘキシルアミン 300mg のメタノール 10ml 溶液に粉末水酸化カリウム 50mg を加え、室温にて 3 時間攪拌した。反応溶液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え中和した後、クロロホルムにて抽出、乾燥した。溶媒を留去後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム：メタノール=10:1）にて精製して目的化合物 250mg を得た。

工程 5

シス-N-tert-ブトキシカルボニル-2-[2-(4-クロロベンゾイルアミノ)-6-メトキシキナゾリン-4-イル] アミノシクロヘキシルアミン

4-クロロベンゾイルクロリド 68mg、ジイソプロピルエチルアミン 200mg の塩化メチレン 8ml 溶液にシス-2-(2-アミノ-6-メトキシキナゾリン-4-イル) アミノ-N-tert-ブトキシカルボニルシクロヘキシルアミン 150mg を加え、室温にて 15 時間攪拌した。反応溶液に水を加え、クロロホルムにて抽出、乾燥した。溶媒を留去後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム：メタノール=30:1）にて精製して目的化合物 120mg を得た。

工程 6

シス-2-[2-(4-クロロベンゾイルアミノ)-6-メトキシキナ

ゾリン-4-イル] アミノシクロヘキシルアミン

シス-N-tert-ブトキシカルボニル-2-[2-(4-クロロベンゾイルアミノ)-6-メトキシキナゾリン-4-イル] アミノシクロヘキシルアミン 120mg の塩化メチレン 5ml 溶液にトリフルオロ酢酸 2ml を加え室温にて1時間反応した。反応溶液に飽和炭酸水素ナトリウム溶液を加えアルカリ性とし、クロロホルムにて抽出、乾燥した。溶媒を留去後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム:メタノール=30:1) にて精製して目的化合物 80mg を得た。

工程 7

シス-N-[N, N'-ビス (tert-ブトキシカルボニル)] アミジノ-2-[2-(4-クロロベンゾイルアミノ)-6-メトキシキナゾリン-4-イル] アミノシクロヘキシルアミン

シス-2-[2-(4-クロロベンゾイルアミノ)-6-メトキシキナゾリン-4-イル] アミノシクロヘキシルアミン 80mg のジクロロエタン 5ml 及び N,N-ジメチルホルムアミド 1ml 溶液に N,N'-ビス (tert-ブトキシカルボニル)-1H-ピラゾール-1-カルボキシアミジン 58mg を加え、室温にて15時間撹拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層をさらに水、飽和食塩水にて洗浄後、硫酸マグネシウムにて乾燥した。濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム:メタノール=30:1) にて精製して目的化合物 120mg を得た。

工程 8

シス-N-アミジノ-2-[2-(4-クロロベンゾイルアミノ)-6-メトキシキナゾリン-4-イル] アミノシクロヘキシルアミン 二塩酸塩

シス-N-[N, N'-ビス (tert-ブトキシカルボニル)] アミジノ-2-[2-(4-クロロベンゾイルアミノ)-6-メトキシキナゾリン-4-イル] アミノシクロヘキシルアミン 120mg のメタノール 5ml 及びクロロホルム 5ml 溶液に 4N 塩化水素酢酸エチル溶液 3ml を加え、50℃にて72時間反応した。濃縮後、メタノール-エチルエーテルにて

処理して目的化合物 22mg を淡黄色粉末として得た。

正イオン F A B - M S m/z : 468 $[M+H]^+$

元素分析値 ($C_{28}H_{26}ClN_7O_2 \cdot 2HCl \cdot 3H_2O$ として)

計算値 (%) C:46.43 H: 5.76 N:16.48

実測値 (%) C:46.45 H: 5.55 N:16.25

実施例 3

シス-N-アセトイミド-2-[2-(4-クロロスチリル)-6-メトキシキナゾリン-4-イル]アミノシクロヘキシルアミン 二塩酸塩

シス-2-[2-(4-クロロスチリル)-6-メトキシキナゾリン-4-イル]アミノシクロヘキシルアミン 50mg のエタノール 8ml 溶液にエチルアセトイミデート 76mg、トリエチルアミン 123mg を加え、3 時間加熱還流した。反応液を濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム:メタノール:アンモニア水=100:10:1) にて精製した。得られたシス-N-アセトイミド-2-[2-(4-クロロスチリル)-6-メトキシキナゾリン-4-イル]アミノシクロヘキシルアミン 50mg のメタノール 3ml 溶液に 4 N 塩酸酢酸エチル溶液 1ml を加え 30 分間攪拌した。濃縮後、エチルエーテルにて結晶化して目的化合物 45mg を淡黄色結晶として得た。

元素分析値 ($C_{28}H_{28}ClN_5O \cdot 2HCl \cdot 1.5H_2O$ として)

正イオン F A B - M S m/z : 450 $[M+H]^+$

計算値 (%) C:65.28 H: 6.14 N:12.18

実測値 (%) C:65.23 H: 5.92 N:12.12

実施例 4

シス-4-グアニジノメチル-N-(2-[2-(2-ピリジル)エテニル]-6-メトキシキナゾリン-4-イル)シクロヘキシルアミン 三塩酸塩

工程 1

シス-4-トリフルオロアセチルアミノメチル-N-{2-[2-(2-ピリジル)エテニル]-6-メトキシキナゾリン-4-イル}シクロヘキシルアミン

シス-4-トリフルオロアセチルアミノメチルシクロヘキシルアミン 140mg のトルエン 15ml 溶液に 4-クロロ-6-メトキシ-2-[2-(2-ピリジル)エテニル]キナゾリン 180mg、トリエチルアミン 500mg 及び 4-ジメチルアミノピリジン 20mg を加え 15 時間加熱還流した。反応溶液を留去した後、残渣に水を加え、クロロホルムにて抽出した。硫酸マグネシウムにて乾燥、濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム：メタノール=30:1）にて精製して目的化合物 140mg を得た。

工程 2

シス-4-アミノメチル-N-(2-[2-(2-ピリジル)エテニル]-6-メトキシキナゾリン-4-イル)シクロヘキシルアミン

シス-4-トリフルオロアセチルアミノメチル-N-(2-[2-(2-ピリジル)エテニル]-6-メトキシキナゾリン-4-イル)シクロヘキシルアミンのメタノール 45ml 及び水 5ml 溶液に炭酸カリウム 414mg を加え室温にて 15 時間攪拌した。反応液に水を加え、クロロホルムにて抽出後、硫酸ナトリウムにて乾燥、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム：メタノール：アンモニア水=100:10:1）にて精製し目的化合物 120mg を得た。

工程 3

シス-4-グアニジノメチル-N-(2-[2-(2-ピリジル)エテニル]-6-メトキシキナゾリン-4-イル)シクロヘキシルアミン 三塩酸塩

シス-4-アミノメチル-N-(2-[2-(2-ピリジル)エテニル]-6-メトキシキナゾリン-4-イル)シクロヘキシルアミン 120mg のジクロロエタン 15ml 及び N,N-ジメチルホルムアミド 3ml 溶液に N,N'-ビス(tert-ブトキシカルボニル)-1H-ピラゾール-1-カルボキシアミジン 150mg を加え、室温にて 15 時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層をさらに水、飽和食塩水にて洗浄後、硫酸マグネシウムにて乾燥した。濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム：メタノール=30:1）に

て精製した。これをメタノール 3ml に溶解し、4 N 塩化水素酢酸エチル溶液 3ml を加え、50℃にて 24 時間反応した。反応液を濃縮後、メタノール-エチルエーテルにて処理して目的化合物 84mg を得た。

正イオン F A B - M S m/z : 416 $[M+H]^+$

性状：黄色粉末

実施例 5

N-2-(2-イミダゾリニル)-N'-[2-(4-クロロスチリル)-6-メチルキナゾリン-4-イル]-1,4-シクロヘキサンジアミン 二塩酸塩

N-[2-(4-クロロスチリル)-6-メチルキナゾリン-4-イル]-1,4-シクロヘキサンジアミン 100mg のメタノール 10ml に 1-tert-ブトキシカルボニル-2-メチルチオ-2-イミダゾリン 82mg を加え 10 時間加熱還流した。反応液を濃縮し残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム：メタノール=20:1）にて精製し、これに 4 N 塩化水素酢酸エチル溶液 7ml を加え、50℃にて 24 時間反応した。濃縮後、メタノール-エチルエーテルにて処理して目的化合物 80mg を得た。

性状：白色粉末

元素分析値 ($C_{28}H_{29}ClN_6 \cdot 3HCl \cdot 2.5H_2O$ として)

計算値 (%) C:50.75 H:6.06 N:13.66

実測値 (%) C:51.15 H:5.70 N:13.47

実施例 1 と同様にして、以下の実施例 6～48、52～59、61、64～68 の化合物を製造した。

実施例 6

N-アミジノ-N'-[2-(4-クロロスチリル)キナゾリン-4-イル]-1,4-ブタンジアミン 二塩酸塩

正イオン F A B - M S m/z : 395 $[M+H]^+$

性状：淡黄色結晶

実施例 7

N-アミジノ-N'-[2-(4-クロロスチリル)キナゾリン-4-イ

ル] - 1, 5 - ペンタンジアミン 二塩酸塩正イオンFAB-MS m/z : 409 $[M+H]^+$

性状: 淡黄色粉末

元素分析値 ($C_{22}H_{26}ClN_6 \cdot 2HCl \cdot 1.5H_2O$ として)

計算値 (%) C:51.93 H: 5.94 N:16.52

実測値 (%) C:51.99 H: 5.76 N:16.25

実施例 8

N - アミジノ - N' - [2 - (4 - クロロスチリル) - 6 - メチルキナゾ
リン - 4 - イル] - 1, 6 - ヘキサンジアミン 二塩酸塩正イオンFAB-MS m/z : 437 $[M+H]^+$

性状: 白色粉末

実施例 9

N - アミジノ - N' - [2 - (4 - クロロスチリル) キナゾリン - 4 - イ
ル] - 1, 3 - プロパンジアミン 二塩酸塩正イオンFAB-MS m/z : 381 $[M+H]^+$

性状: 淡赤色粉末

元素分析値 ($C_{20}H_{21}ClN_6 \cdot 2HCl \cdot H_2O$ として)

計算値 (%) C:50.91 H: 5.34 N:17.82

実測値 (%) C:50.79 H: 5.07 N:18.30

実施例 10

N - アミジノ - N' - [2 - (4 - クロロスチリル) - 6 - メチルキナゾ
リン - 4 - イル] - 1, 4 - ブタンジアミン 二塩酸塩正イオンFAB-MS m/z : 409 $[M+H]^+$

性状: 淡黄色粉末

実施例 11

N - アミジノ - N' - [2 - (4 - クロロスチリル) - 6 - メチルキナゾ
リン - 4 - イル] - 1, 5 - ペンタンジアミン 二塩酸塩正イオンFAB-MS m/z : 423 $[M+H]^+$

性状: 白色粉末

実施例 12

シス-N-アミジノ-2-[2-(4-クロロステリル)-6-メチル
キナゾリン-4-イル]アミノシクロヘキシルアミン 二塩酸塩

正イオンFAB-MS m/z : 435 $[M+H]^+$

性状：黄色粉末

元素分析値 ($C_{24}H_{27}ClN_6 \cdot 3HCl$ として)

計算値 (%) C:52.96 H: 5.55 N:15.44

実測値 (%) C:52.60 H: 5.73 N:15.77

実施例 13

(1R, 2S)-N-アミジノ-2-[2-(4-クロロステリル)-6-
メチルキナゾリン-4-イル]アミノシクロヘキシルアミン 二塩酸
塩

正イオンFAB-MS m/z : 435 $[M+H]^+$

元素分析値 ($C_{24}H_{27}ClN_6 \cdot HCl \cdot 2.5H_2O$ として)

計算値 (%) C:52.13 H: 6.20 N:15.20

実測値 (%) C:52.40 H: 5.80 N:15.43

比旋光度 $[\alpha]_D^{20} = +87.6^\circ$ ($c = 1.0$, メタノール)

実施例 14

(1S, 2R)-N-アミジノ-2-[2-(4-クロロステリル)-6-
メチルキナゾリン-4-イル]アミノシクロヘキシルアミン 二塩酸
塩

正イオンFAB-MS m/z : 435 $[M+H]^+$

元素分析値 ($C_{24}H_{27}N_6Cl \cdot 2HCl \cdot 2H_2O$ として)

計算値 (%) C:53.00 H: 6.12 N:15.45

実測値 (%) C:52.95 H: 5.95 N:15.40

比旋光度 $[\alpha]_D^{20} = -86.7^\circ$ ($c = 1.1$, メタノール)

実施例 15

N-アミジノ-N'-[6-tert-ブチル-2-(4-クロロステリル)キ
ナゾリン-4-イル]-1,6-ヘキサレンジアミン 二塩酸塩

性状：淡赤色粉末

実施例 16

N-アミジノ-N'-[2-(4-クロロスチリル)-6-メトキシキナ
ゾリン-4-イル]-1,6-ヘキサンジアミン 二塩酸塩

正イオンFAB-MS m/z : 453 $[M+H]^+$

性状: 淡黄色粉末

元素分析値 ($C_{24}H_{29}ClN_6O \cdot 2HCl \cdot H_2O$ として)

計算値 (%) C:53.00 H:6.12 N:15.45

実測値 (%) C:52.73 H:5.99 N:15.64

実施例 17

N-アミジノ-N'-[2-(4-クロロスチリル)-6,7-ジメチル
キナゾリン-4-イル]-1,5-ペンタンジアミン 二塩酸塩

正イオンFAB-MS m/z : 437 $[M+H]^+$

元素分析値 ($C_{24}H_{29}ClN_6 \cdot 3HCl$ として)

計算値 (%) C:52.76 H:5.90 N:15.38

実測値 (%) C:52.45 H:6.12 N:15.10

実施例 18

N-アミジノ-N'-[2-(4-クロロスチリル)-6-イソプロピル
キナゾリン-4-イル]-1,6-ヘキサンジアミン 二塩酸塩

正イオンFAB-MS m/z : 465 $[M]^+$

元素分析値 ($C_{26}H_{33}ClN_6 \cdot 2HCl \cdot 1.4H_2O$ として)

計算値 (%) C:55.45 H:6.77 N:14.92

実測値 (%) C:55.50 H:6.61 N:14.82

実施例 19

シス-N-アミジノ-N'-[2-(4-クロロスチリル)-6-メチル
キナゾリン-4-イル]-1,4-シクロヘキサンジアミン 二塩酸塩

正イオンFAB-MS m/z : 435 $[M+H]^+$

元素分析値 ($C_{24}H_{27}ClN_6 \cdot 2HCl \cdot H_2O$ として)

計算値 (%) C:53.00 H:6.11 N:15.45

実測値 (%) C:53.50 H:6.08 N:14.92

実施例 20

シス-N-アミジノ-2-[2-(4-クロロスチリル)-6,7-ジメ

チルキナゾリン-4-イル] アミノシクロヘキシルアミン 二塩酸塩

正イオン FAB-MS m/z : 449 $[M+H]^+$

実施例 21

シス-N-アミジノ-3-[2-(4-クロロステリル)-6-メチル
キナゾリン-4-イル] アミノシクロヘキシルアミン 二塩酸塩

正イオン FAB-MS m/z : 435 $[M+H]^+$

元素分析値 ($C_{24}H_{27}ClN_6 \cdot 2HCl \cdot 2H_2O$ として)

計算値 (%) C:53.00 H:6.12 N:15.45

実測値 (%) C:52.52 H:5.79 N:15.23

実施例 22

トランス-N-アミジノ-3-[2-(4-クロロステリル)-6-メ
チルキナゾリン-4-イル] アミノシクロヘキシルアミン 二塩酸塩

正イオン FAB-MS m/z : 435 $[M+H]^+$

実施例 23

N-アミジノ-N'-{6-メトキシ-2-[2-(2-ピリジル)エテ
ニル] キナゾリン-4-イル}-1,6-ヘキサンジアミン 二塩酸塩

性状: 黄色結晶

正イオン FAB-MS m/z : 420 $[M+H]^+$

元素分析値 ($C_{23}H_{29}N_7O \cdot 3HCl \cdot 3H_2O$ として)

計算値 (%) C:47.39 H:6.57 N:16.82

実測値 (%) C:47.32 H:6.29 N:16.89

実施例 24

(1R,2S)-N-アミジノ-2-[2-(4-クロロステリル)-
6-メトキシキナゾリン-4-イル] アミノシクロヘキシルアミン 二
塩酸塩

性状: 淡黄色粉末

正イオン FAB-MS m/z : 451 $[M+H]^+$

元素分析値 ($C_{24}H_{27}ClN_6O \cdot 2HCl \cdot 0.5H_2O$ として)

計算値 (%) C:54.09 H:5.67 N:15.77

実測値 (%) C:53.71 H:5.60 N:15.65

比旋光度 $[\alpha]_D^{20} = +81.7^\circ$ ($c = 1.1$, メタノール)

実施例 25

(1S, 2R) - N - アミジノ - 2 - [2 - (4 - クロロスチリル) - 6 - メトキシキナゾリン - 4 - イル] アミノシクロヘキシルアミン 二塩酸塩

性状：淡黄色粉末

正イオン FAB-MS m/z : 451 $[M+H]^+$

元素分析値 ($C_{24}H_{27}ClN_6O \cdot 2HCl \cdot H_2O$ として)

計算値 (%) C:53.19 H:5.77 N:15.51

実測値 (%) C:53.37 H:5.54 N:15.61

比旋光度 $[\alpha]_D^{20} = -77.6^\circ$ ($c = 0.6$, メタノール)

実施例 26

N - アミジノ - N' - [2 - (4 - クロロスチリル) キナゾリン - 4 - イル] - 1, 4 - ビス (アミノメチル) シクロヘキサン 二塩酸塩

性状：淡赤色粉末

正イオン FAB-MS m/z : 449 $[M+H]^+$

元素分析値 ($C_{25}H_{29}ClN_6 \cdot 2HCl \cdot H_2O$ として)

計算値 (%) C:55.62 H:6.16 N:15.56

実測値 (%) C:55.64 H:6.16 N:15.02

実施例 27

N - アミジノ - N' - [2 - (4 - クロロスチリル) ベンゾ[g]キナゾリン - 4 - イル] - 1, 6 - ヘキサンジアミン 二塩酸塩

正イオン FAB-MS m/z : 473 $[M+H]^+$

性状：橙色粉末

元素分析値 ($C_{27}H_{29}ClN_6 \cdot 3HCl \cdot 0.5H_2O$ として)

計算値 (%) C:54.84 H:5.62 N:14.21

実測値 (%) C:55.11 H:5.65 N:14.37

実施例 28

シス - N - アミジノ - 2 - [2 - (4 - クロロスチリル) - 6 - イソプロピルキナゾリン - 4 - イル] アミノシクロヘキシルアミン 二塩酸塩

正イオンFAB-MS m/z : 464 $[M+H]^+$

元素分析値 ($C_{26}H_{31}ClN_6 \cdot 2.0HCl \cdot 2H_2O$ として)

計算値 (%) C:54.60 H: 6.52 N:14.69

実測値 (%) C:54.82 H: 6.20 N:14.85

実施例 29

N-アミノ-N'-[2-(4-クロロステリル)-6-メチルキナゾリン-4-イル]-1,4-ビス(アミノメチル)シクロヘキサン 二塩酸塩

正イオンFAB-MS m/z : 463 $[M+H]^+$

元素分析値 ($C_{26}H_{31}ClN_6 \cdot 2HCl \cdot 1.5H_2O$ として)

計算値 (%) C:55.47 H: 6.45 N:14.93

実測値 (%) C:55.81 H: 6.52 N:14.72

実施例 30

シス-N-アミノ-2-[2-(4-クロロステリル)-6-ヒドロキシキナゾリン-4-イル]アミノシクロヘキシルアミン 二塩酸塩

性状: 淡緑色粉末

正イオンFAB-MS m/z : 437 $[M+H]^+$

元素分析値 ($C_{23}H_{25}ClN_6O \cdot 3HCl \cdot 1.5H_2O$ として)

計算値 (%) C:48.40 H: 5.30 N:14.37

実測値 (%) C:48.18 H: 5.45 N:14.66

実施例 31

シス-N-アミノ-2-{6-メチル-2-[2-(4-ピリジル)エテニル]キナゾリン-4-イル}アミノシクロヘキシルアミン 三塩酸塩

正イオンFAB-MS m/z : 402 $[M+H]^+$

元素分析値 ($C_{23}H_{27}N_7 \cdot 3HCl \cdot 6H_2O$ として)

計算値 (%) C:44.63 H: 6.84 N:15.84

実測値 (%) C:45.00 H: 6.59 N:15.65

実施例 32

シス-N-アミノ-2-[2-(4-クロロベンゾイルアミノ)-6-

－メチルキナゾリン－４－イル} アミノシクロヘキシルアミン 二塩酸塩

正イオン F A B－M S m/z: 4 5 2 [M+H]⁺

実施例 3 3

シス－N－アミジノ－２－〔２－（４－クロロスチリル）－６－エトキシキナゾリン－４－イル} アミノシクロヘキシルアミン 二塩酸塩

性状：淡黄色粉末

正イオン F A B－M S m/z: 4 6 5 [M+H]⁺

元素分析値 (C₂₅H₂₉ClN₆O・3HCl・H₂O として)

計算値 (%) C:51.19 H: 5.86 N:13.90

実測値 (%) C:50.69 H: 5.79 N:14.19

実施例 3 4

シス－N－アミジノ－２－〔６－メトキシ－２－〔２－（３－ピリジル）エテニル} キナゾリン－４－イル} アミノシクロヘキシルアミン 三塩酸塩

正イオン F A B－M S m/z: 4 1 8 [M+H]⁺

元素分析値 (C₂₃H₂₇N₇O・3HCl・H₂O として)

計算値 (%) C:50.70 H: 5.92 N:18.00

実測値 (%) C:50.57 H: 5.85 N:17.98

実施例 3 5

（１R, 2S）－シス－N－アミジノ－２－〔６－メトキシ－２－〔２－（３－ピリジル）エテニル} キナゾリン－４－イル} アミノシクロヘキシルアミン 三塩酸塩

正イオン F A B－M S m/z: 4 1 8 [M+H]⁺

実施例 3 6

（１S, 2R）－シス－N－アミジノ－２－〔６－メトキシ－２－〔２－（３－ピリジル）エテニル} キナゾリン－４－イル} アミノシクロヘキシルアミン 三塩酸塩

正イオン F A B－M S m/z: 4 1 8 [M+H]⁺

実施例 3 7

(1R, 2S) - N - アミジノ - 2 - [2 - (4 - クロロスチリル) - 6 -
メトキシキナゾリン - 4 - イル] アミノシクロペンチルアミン 二塩
酸塩

正イオン F A B - M S m/z: 4 3 7 [M+H]⁺

元素分析値 (C₂₃H₂₆ClN₆O · 2HCl · H₂O として)

計算値 (%) C:52.33 H: 5.54 N:15.92

実測値 (%) C:52.72 H: 5.24 N:16.07

比旋光度 [α]_D²⁰ = - 5 2 . 3° (c = 1.0、メタノール)

実施例 3 8

(1S, 2R) - N - アミジノ - 2 - [2 - (4 - クロロスチリル) - 6 -
メトキシキナゾリン - 4 - イル] アミノシクロペンチルアミン 二塩
酸塩

正イオン F A B - M S m/z: 4 3 7 [M+H]⁺

元素分析値 (C₂₃H₂₆ClN₆O · 2HCl · H₂O として)

計算値 (%) C:52.33 H: 5.54 N:15.92

実測値 (%) C:52.42 H: 5.34 N:15.98

実施例 3 9

シス - N - アミジノ - 2 - (6 - メトキシ - 2 - [2 - (2 - ピリジル)
エテニル] キナゾリン - 4 - イル) アミノシクロヘキシルアミン 三塩酸
塩

正イオン F A B - M S m/z: 4 1 8 [M+H]⁺

元素分析値 (C₂₃H₂₇N₇O · 3HCl · H₂O として)

計算値 (%) C:50.70 H: 5.92 N:18.00

実測値 (%) C:50.58 H: 5.75 N:18.10

実施例 4 0

(1R, 2S) - シス - N - アミジノ - 2 - (6 - メトキシ - 2 - [2
- (2 - ピリジル) エテニル] キナゾリン - 4 - イル) アミノシクロヘ
キシルアミン 三塩酸塩

正イオン F A B - M S m/z: 4 1 8 [M+H]⁺

実施例 4 1

(1S, 2R) - シス - N - アミジノ - 2 - { 6 - メトキシ - 2 - [2 - (2 - ピリジル) エテニル] キナゾリン - 4 - イル } アミノシクロヘキシルアミン 三塩酸塩

正イオン F A B - M S m/z: 418 [M+H]⁺

実施例 4 2

シス - N - アミジノ - 2 - { 6 - メトキシ - 2 - [2 - (4 - ピリジル) エテニル] キナゾリン - 4 - イル } アミノシクロヘキシルアミン 三塩酸塩

正イオン F A B - M S m/z: 418 [M+H]⁺

実施例 4 3

シス - N - アミジノ - 2 - [6 - メトキシ - 2 - (2 - メトキシステリル) キナゾリン - 4 - イル] アミノシクロヘキシルアミン 二塩酸塩

正イオン F A B - M S m/z: 447 [M+H]⁺

元素分析値 (C₂₆H₃₀N₆O₂ · 3HCl としして)

計算値 (%) C:54.01 H: 5.98 N:15.12

実測値 (%) C:54.11 H: 6.22 N:15.14

実施例 4 4

シス - N - アミジノ - N' - { 6 - メトキシ - 2 - [2 - (2 - ピリジル) エテニル] キナゾリン - 4 - イル } - 1, 4 - ビス (アミノメチル) シクロヘキサン 三塩酸

性状 : 橙色粉末

正イオン F A B - M S m/z: 446 [M+H]⁺

実施例 4 5

トランス - N - アミジノ - N' - { 6 - メトキシ - 2 - [2 - (2 - ピリジル) エテニル] キナゾリン - 4 - イル } - 1, 4 - ビス (アミノメチル) シクロヘキサン 三塩酸塩

性状 : 橙色粉末

正イオン F A B - M S m/z: 446 [M+H]⁺

実施例 4 6

N - アミジノ - N' - { 6 - メチル - 2 - [2 - (2 - ピリジル) エテニル]

ル] キナゾリン-4-イル} - 1, 6-ヘキサンジアミン 三塩酸塩

正イオン F A B - M S m/z : 404 [M+H]⁺

元素分析値 (C₂₈H₂₉N₇·3HCl·2H₂O として)

計算値 (%) C:50.33 H: 6.61 N:17.86

実測値 (%) C:50.93 H: 6.69 N:17.26

実施例 47

N-アミジノ-N'-{6-メチル-2-[2-(2-ピリジル)エテニ
ル]キナゾリン-4-イル} - 1, 8-オクタンジアミン 三塩酸塩

性状: 黄色粉末

正イオン F A B - M S m/z : 432 [M+H]⁺

元素分析値 (C₂₆H₃₃N₇·3HCl·H₂O として)

計算値 (%) C:53.72 H: 6.85 N:17.54

実測値 (%) C:53.83 H: 7.03 N:17.03

実施例 48

N-アミジノ-6-{6-メトキシ-2-[2-(2-ピリジル)エテ
ニル]キナゾリン-4-イル} アミノヘプチルアミン 三塩酸塩

性状: 黄色粉末

正イオン F A B - M S m/z : 434 [M+H]⁺

元素分析値 (C₂₄H₃₁N₇O·3HCl·1.5H₂O として)

計算値 (%) C:65.28 H: 6.14 N:12.18

実測値 (%) C:65.23 H: 5.92 N:12.12

実施例 49

N-[2-(4-クロロスチリル)キナゾリン-4-イル]-N'-(2-
ピリミジル)ピペラジン 二塩酸塩

実施例 3 と同様にして標題化合物を淡黄色粉末として得た。

正イオン F A B - M S m/z : 429 [M+H]⁺

元素分析値 (C₂₄H₂₁ClN₈·3HCl として)

計算値 (%) C:56.33 H: 6.47 N:11.43

実測値 (%) C:56.05 H: 6.31 N:11.36

実施例 50

シス-N-[2-(4-クロロステリル)-6-メトキシキノリン-4-イル]-2-グアニジノメチルシクロヘキシルアミン 二塩酸塩

実施例 4 と同様にして標題化合物を得た。

正イオン F A B - M S m/z : 465 $[M+H]^+$

元素分析値 ($C_{25}H_{29}ClN_6O \cdot 3HCl$ として)

計算値 (%) C:52.28 H: 5.62 N:14.63

実測値 (%) C:52.24 H: 5.66 N:14.27

実施例 5 1

N-2-(2-イミダゾリニル)-N'-[2-(4-クロロステリル)-6-メチルキノリン-4-イル]-1, 6-ヘキサンジアミン 二塩酸塩

実施例 5 と同様にして標題化合物を白色粉末として得た。

融点: 305℃

実施例 5 2

N-[2-(4-クロロステリル)キノリン-4-イル]-1, 2-エタンジアミン 二塩酸塩

性状: 淡赤色粉末

正イオン F A B - M S m/z : 367 $[M+H]^+$

元素分析値 ($C_{19}H_{19}ClN_6 \cdot 2HCl \cdot H_2O$ として)

計算値 (%) C:49.85 H: 5.06 N:18.36

実測値 (%) C:49.97 H: 4.97 N:18.26

実施例 5 3

N-アミジノ-N'-[2-(4-クロロステリル)キノリン-4-イル]-1, 6-ヘキサンジアミン 二塩酸塩

性状: 白色粉末

正イオン F A B - M S m/z : 423 $[M+H]^+$

実施例 5 4

N-アミジノ-N'-[2-(4-クロロステリル)-6-メチルキノリン-4-イル]-1, 6-ヘキサンジアミン 二塩酸塩

性状: 淡黄色粉末

正イオンFAB-MS m/z : 436 $[M+H]^+$

元素分析値 ($C_{25}H_{30}ClN_5 \cdot 2HCl \cdot 0.7H_2O$ として)

計算値 (%) C:57.58 H: 6.45 N:13.43

実測値 (%) C:57.48 H: 6.32 N:13.34

実施例 5 5

N-アミジノ-N'-[2-(4-クロロスチリル)キノリン-4-イル]-1,6-ヘキサンジアミン 二塩酸塩

性状: 淡黄色粉末

正イオンFAB-MS m/z : 422 $[M+H]^+$

実施例 5 6

シス-N-アミジノ-2-[2-(4-クロロスチリル)-6-メチルキノリン-4-イル]アミノシクロヘキシルアミン 二塩酸塩

性状: 白色粉末

正イオンFAB-MS m/z : 434 $[M+H]^+$

元素分析値 ($C_{25}H_{28}ClN_5 \cdot 2HCl \cdot 1.5H_2O$ として)

計算値 (%) C:56.24 H: 6.23 N:13.12

実測値 (%) C:56.14 H: 6.02 N:13.08

実施例 5 7

シス-N-アミジノ-2-[2-(4-クロロスチリル)-6-メトキシキノリン-4-イル]アミノシクロヘキシルアミン 二塩酸塩

性状: 淡黄色粉末

正イオンFAB-MS m/z : 450 $[M+H]^+$

元素分析値 ($C_{26}H_{28}ClN_5O \cdot 3HCl \cdot H_2O$ として)

計算値 (%) C:52.01 H: 5.76 N:12.13

実測値 (%) C:52.00 H: 5.59 N:12.01

実施例 5 8

シス-N-アミジノ-2-[3-(4-クロロスチリル)イソキノリン-1-イル]アミノシクロヘキシルアミン 二塩酸塩

性状: 淡黄色粉末

正イオンFAB-MS m/z : 420 $[M+H]^+$

実施例 59

N-アミノ-4-{6-メチル-2-[2-(2-ピリジル)エテニル]キナゾリン-4-イル}アミノメチル-ベンジルアミン 三塩酸塩

性状：白色粉末

正イオン FAB-MS m/z : 424 $[M+H]^+$

元素分析値 ($C_{25}H_{25}N_7 \cdot 3HCl \cdot 2H_2O$ として)

計算値 (%) C:52.78 H:5.66 N:17.23

実測値 (%) C:53.28 H:5.36 N:17.09

実施例 60

N-(N-イソブチル-N'-フェニル)アミノ-N'-{6-メトキシ-2-[2-(2-ピリジル)エテニル]キナゾリン-4-イル}-1,6-ヘキサンジアミン 三塩酸塩

工程 1

N-[6-{6-メトキシ-2-[2-(2-ピリジル)エテニル]キナゾリン-4-イル}アミノ]ヘキシル-N'-フェニル-チオウレア

N-(6-メトキシ-2-[2-(2-ピリジル)エテニル]キナゾリン-4-イル)-1,6-ヘキサンジアミン 135mg の塩化メチレン溶液にフェニルイソチオシアネート 58mg を加え、室温にて 2 時間攪拌した。反応液を留去後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム：メタノール=50:1）にて精製して目的化合物 174mg を得た。

工程 2

N-[6-{6-メトキシ-2-[2-(2-ピリジル)エテニル]キナゾリン-4-イル}アミノ]ヘキシル-N'-フェニル-S-メチルイソチオウレア

10mg の塩化メチレン 3ml 溶液に過剰量のヨウ化メチルを加え、15 時間攪拌した。反応液を留去後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム：メタノール：アンモニア水=10:1:0.1）にて精製して目的化合物 11mg を得た。

工程 3

N-(N-イソブチル-N'-フェニル)アミノ-N'-{6-メトキシ

シ-2-[2-(2-ピリジル)エテニル]キナゾリン-4-イル}-1,6-ヘキサンジアミン 三塩酸塩

11mgのエタノール 3ml 溶液に過剰量のイソブチルアミンを加え、15時間加熱還流した。反応液を留去後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム：メタノール：アンモニア水=10:1:0.1）にて精製後、4 N塩化水素酢酸エチル溶液にて処理して目的化合物 13mgを得た。

正イオンFAB-MS m/z : 552 $[M+H]^+$

実施例60と同様にして以下の実施例62、実施例63の化合物を製造した。

実施例61

2-グアニジノエトキシ-N-{6-メチル-2-[2-(2-ピリジル)エテニル]キナゾリン-4-イル}エチルアミン 三塩酸塩

性状：淡黄色粉末

正イオンFAB-MS m/z : 392 $[M+H]^+$

実施例62

N-(N-メチル-N'-フェニル)アミジノ-N'-{6-メトキシ-2-[2-(2-ピリジル)エテニル]キナゾリン-4-イル}-1,6-ヘキサンジアミン 三塩酸塩

性状：淡黄色粉末

正イオンFAB-MS m/z : 510 $[M+H]^+$

実施例63

N-(N-エチル-N'-メチル)アミジノ-N'-{6-メトキシ-2-[2-(2-ピリジル)エテニル]キナゾリン-4-イル}-1,6-ヘキサンジアミン 三塩酸塩

正イオンFAB-MS m/z : 462 $[M+H]^+$

実施例64

2-グアニジノプロピルオキシ-N-{6-メチル-2-[2-(2-ピリジル)エテニル]キナゾリン-4-イル}エチルアミン 三塩酸塩

性状：黄色粉末

正イオンFAB-MS m/z : 406 $[M+H]^+$

実施例 6 5

3-グアニジノエトキシ-N-(6-メチル-2-[2-(2-ピリジル)エテニル]キナゾリン-4-イル}プロピルアミン 三塩酸塩

性状：淡黄色粉末

正イオンFAB-MS m/z : 406 $[M+H]^+$

実施例 6 6

N-アミジノ-2-(6-メトキシ-2-[2-(2-ピリジル)エテニル]キナゾリン-4-イル}アミノエチル-フェニルエチルアミン 三塩酸塩

性状：黄色粉末

正イオンFAB-MS m/z : 468 $[M+H]^+$

元素分析値 ($C_{27}H_{29}N_7O \cdot 3HCl$ として)

計算値 (%) C:56.21 H:5.59 N:16.99

実測値 (%) C:55.92 H:5.59 N:16.28

実施例 6 7

トランス-4-グアニジノメチル-シス-2-メチル-N-(6-メトキシ-2-[2-(2-ピリジル)エテニル]キナゾリン-4-イル}シクロヘキシルアミン 三塩酸塩

性状：黄色粉末

正イオンFAB-MS m/z : 446 $[M+H]^+$

元素分析値 ($C_{25}H_{31}N_7O \cdot 3HCl \cdot 3H_2O$ として)

計算値 (%) C:49.31 H:6.62 N:16.10

実測値 (%) C:49.60 H:6.42 N:16.01

実施例 6 8

シス-4-グアニジノメチル-シス-2-メチル-N-(6-メトキシ-2-[2-(2-ピリジル)エテニル]キナゾリン-4-イル}シクロヘキシルアミン 三塩酸塩

性状：黄色粉末

正イオンFAB-MS m/z : 446 $[M+H]^+$

元素分析値 ($C_{25}H_{31}N_7O \cdot 3HCl \cdot 2.5H_2O$ として)

計算値 (%) C:50.05 H: 6.55 N:16.34

実測値 (%) C:49.87 H: 6.30 N:16.22

実施例 69

(1R, 2S) - N - アミジノ - 2 - (2 - (4 - クロロベンゾイルアミノ) - 6 - メトキシキナゾリン - 4 - イル) アミノシクロヘキシルアミン 二塩酸塩

工程 1

(1R, 2S) - N - tert-ブトキシカルボニル - 2 - (2 - クロロ - 6 - メトキシキナゾリン - 4 - イル) アミノシクロヘキシルアミン

2, 4 - ジクロロ - 6 - メトキシキナゾリン 710mg の塩化メチレン 20ml 溶液にトリエチルアミン 471mg 及び (1S, 2R) - 2 - tert-ブトキシカルボニルアミノシクロヘキシルアミン 750mg を加え室温にて 48 時間攪拌した。濃縮後、水を加え塩化メチレンにて抽出、乾燥した。溶媒を留去後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム : メタノール = 20:1) にて精製して目的化合物 1.20g を得た。

工程 2

(1R, 2S) - N - tert-ブトキシカルボニル - 2 - [2 - (4 - メトキシベンジルアミノ) - 6 - メトキシキナゾリン - 4 - イル] アミノシクロヘキシルアミン

アルゴン雰囲気下、(1R, 2S) - N - tert-ブトキシカルボニル - 2 - (2 - クロロ - 6 - メトキシキナゾリン - 4 - イル) アミノシクロヘキシルアミン 1.75g、4 - メトキシベンジルアミン 1.47g の無水トルエン溶液 100ml に酢酸パラジウム 97mg、2, 2'-ビス (ジフェニルホスフィノ) - 1, 1'-ビナフチル 268mg、tert-ブトキシナトリウム 1.03g を加え、70℃にて 5 時間攪拌した。反応溶媒を濃縮後、水を加えクロロホルムにて抽出、乾燥した。溶媒を留去後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム : メタノール = 20:1) にて精製して目的化合物 1.62g を得た。

工程 3

(1 R, 2 S) - N - [N, N' - bis (tert-butyl carbonyl)]
amino-2 - [2 - (4-methoxybenzyl amino) - 6-methoxy
quinoline-4-yl] amino cyclohexylamine

(1 R, 2 S) - N - tert-butyl carbonyl-2 - [2 - (4-methoxybenzyl amino) - 6-methoxyquinoline-4-yl] amino cyclohexylamine 1.70g of methylene chloride 30ml solution to ice cooling, trifluoroacetic acid 10ml was added and stirred for 2 hours. The reaction solution was neutralized with saturated aqueous sodium carbonate solution, extracted with methylene chloride, dried. After removing the solvent, the residue was dissolved in methylene chloride 30ml solution, N, N' - bis (tert-butyl carbonyl) - 1 H-pyrazole-1-carboxylic acid amide 1.18g was added, and stirred at room temperature for 15 hours. The reaction solution was added with water and extracted with methylene chloride, dried. After removing the solvent, the residue was purified by silica gel column chromatography (chloroform: methanol = 20:1) to obtain the target compound 1.86g.

工程 4

(1 R, 2 S) - N - [N, N' - bis (tert-butyl carbonyl)]
amino-2 - (2-amino-6-methoxyquinoline-4-yl) a
mino cyclohexylamine

(1 R, 2 S) - N - [N, N' - bis (tert-butyl carbonyl)] amino-2 - [2 - (4-methoxybenzyl amino) - 6-methoxyquinoline-4-yl] amino cyclohexylamine 1.76g of methylene chloride 80ml solution to N-methylmorpholine-N-oxide 3.17g, over the titanium acid tetrapropyl ammonium 95mg was added and stirred for 9 hours. The reaction solution was added with water and extracted with methylene chloride, dried. After removing the solvent, the residue was purified by silica gel column chromatography (chloroform: methanol = 10:1) to obtain the target compound 0.95g.

工程 5

(1 R, 2 S) - N - [N, N' - bis (tert-butyl carbonyl)]
amino-2 - [2 - (4-chlorobenzoyl amino) - 6-methoxy
quinoline-4-yl] amino cyclohexylamine

N,N-ジイソプロピルエチルアミン 366 mg の塩化メチレン 10ml 溶液に 4-ジメチルアミノピリジン 60mg、4-クロロベンゾイルクロリド 0.156ml を加えた。これに (1R, 2S)-N-[N, N'-ビス(tert-ブトキシカルボニル)]アミノ-2-(2-アミノ-6-メトキシキナゾリン-4-イル)アミノシクロヘキシルアミン 500mg の塩化メチレン 10ml 溶液を滴下し、室温にて 3 時間攪拌した。反応溶液に水を加え、塩化メチレンにて抽出、乾燥した。溶媒を留去後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム:メタノール=30:1)にて精製して目的化合物 560mg を得た。

工程 6

(1R, 2S)-N-アミノ-2-([2-(4-クロロベンゾイルアミノ)-6-メトキシキナゾリン-4-イル]アミノ)シクロヘキシルアミン 二塩酸塩

(1R, 2S)-N-[N, N'-ビス(tert-ブトキシカルボニル)]アミノ-2-[2-(4-クロロベンゾイルアミノ)-6-メトキシキナゾリン-4-イル]アミノシクロヘキシルアミン 450mg のメタノール 5ml 及びクロロホルム 5ml 溶液に 4N 塩化水素酢酸エチル溶液 5ml を加え、50℃にて 72 時間反応した。濃縮後、メタノール-エチルエーテルにて処理して目的化合物 260mg を無色粉末として得た。

正イオン FAB-MS m/z: 468 [M+H]⁺

元素分析値 (C₂₈H₂₆ClN₇O₂ · 2HCl · 1.5H₂O として)

計算値 (%) C:48.64 H: 5.50 N:17.26

実測値 (%) C:48.87 H: 5.38 N:17.29

比旋光度 [α]_D²⁰ = +64.97 (c = 1.0, メタノール)

実施例 69 と同様にして以下の実施例 70 の化合物を製造した。

実施例 70

(1S, 2R)-N-アミノ-2-([2-(4-クロロベンゾイルアミノ)-6-メトキシキナゾリン-4-イル]アミノ)シクロヘキシルアミン 二塩酸塩

正イオン FAB-MS m/z: 468 [M+H]⁺

元素分析値 ($C_{23}H_{28}ClN_7O_2 \cdot 2HCl \cdot 3H_2O$ として)

計算値 (%) C:46.43 H: 5.76 N:16.48

実測値 (%) C:46.41 H: 5.56 N:16.50

比旋光度 $[\alpha]^{20}_D = -65.98^\circ$ ($c = 1.0$, メタノール)

試験例 1 ノシセプチン受容体結合実験

ヒトノシセプチン発現細胞より得た細胞膜懸濁液をトリス緩衝液 [50mM Tris·HCl (pH 7.8), 5mM $MgCl_2$, 1mM EGTA, 0.1% BSA] にて、膜タンパク量が 5~10 $\mu g/ml$ になるように調製した。これに [3H]ノシセプチン (トリス緩衝液で終濃度 0.08nM に希釈)、及び被験物質を混合し、25℃で 60 分インキュベートした。セルハーベスター及び洗浄液 [50mM Tris·HCl (pH 7.8), 4℃] を用いて、0.3% PEI で前処理した GF/B フィルター上に膜を回収し、さらに 4 回洗浄した。フィルターをバイアルに移し、シンチレーターを添加し、液体シンチレーションカウンターを用いて放射活性を測定した。なお、非特異的結合は 10 μM ノシセプチン存在下での結合とし、全結合と非特異的結合との差を特異的結合とした。また、被験物質存在下の結合阻害率から IC_{50} 値を求め、これと [3H]ノシセプチンの K_d 値から被験物質の K_i 値を算出した。結果を表 1 に示した。

表 1

被験化合物 (実施例 No.)	ノシセプチン受容体親和性 K_i (μM)
2	0.006
4	0.008
16	0.009
23	0.003
44	0.007
46	0.003
66	0.004
68	0.003

試験例 2 μ 受容体結合実験

ヒト μ 受容体発現細胞膜標品 (Receptor Biology) をトリス緩衝液 [50mM Tris·HCl (pH 7.8), 5mM $MgCl_2$, 1mM EGTA, 0.1% BSA] にて、膜タンパ

ク量が $8.5 \mu\text{g/ml}$ になるように調製した。これに $[^3\text{H}]$ ジプレノルフィン (トリス緩衝液で終濃度 0.13nM に希釈)、及び被験物質を混合し、 25°C で 90 分インキュベートした。セルハーベスター及び洗浄液 [50mM Tris·HCl ($\text{pH } 7.8$), 4°C] を用いて、 0.3% PEI で前処理した GF/B フィルター上に膜を回収し、さらに 4 回洗浄した。フィルターをバイアルに移し、シンチレーターを添加し、液体シンチレーションカウンターを用いて放射活性を測定した。なお、非特異的結合は $100 \mu\text{M}$ ナロキソン存在下での結合とし、全結合と非特異的結合との差を特異的結合とした。また、被験物質存在下の結合阻害率から IC_{50} 値を求め、これと $[^3\text{H}]$ ジプレノルフィンの K_d 値から被験物質の K_i 値を算出した。結果を表 2 に示した。

表 2

被験化合物 (実施例 No.)	μ 受容体親和性 K_i (μM)
2	0.193
4	0.063
16	0.038
23	0.019
44	0.030
46	0.023
66	0.022
68	0.032

表 1、表 2 から明らかなように本発明化合物は、ノシセプチン受容体に対して選択的な結合作用を有することが示された。

試験例 3 マウス酢酸ライジングテスト

雄性マウス (Slc:ddY、4-5 週齢) を 1 群 10 例使用した。無麻酔下にてマウス背部皮膚を横方向に 3 cm ほど切開し、30 分以上慣らした後、マイクロシリンジに接続したシリコンチューブの先に取り付けた 27G 針を、 L3-L4 付近に挿入し、薬液を $5 \mu\text{l}$ 注入して脊髄クモ膜下腔内投与した。被験薬物は生理的食塩水に溶解し、 10 nmol/animal 投与した。コントロールとして生理的食塩水を同様に投与した。

実験前日から絶食したマウスを観察用ケージ（20×20×15 cm）に
 入れ、30分以上かけて順化させた後、0.6%酢酸溶液を体重10gあたり、
 100 μ l、27Gの注射針で腹腔内に投与した。腹部を伸ばしてもだえる（ラ
 イジング）反応の回数を、酢酸投与後、20分間測定した。得られたデー
 タは平均値±標準誤差で示した。スクリーニングデータに限り、有意差
 検定は対照群と試験物質投与群間で2群の場合はt検定、多群の場合は
 一元配置分散分析を行なった後、Dunnettの多重比較により行い、
 P<0.05の場合を有意差有りと判定した。結果を表3示した。

マウス酢酸ライジング(ライジング回数)

背髄内投与					
動物No.	saline	実施例4 10 nmol	実施例23 10 nmol	実施例46 10 nmol	実施例48 10 nmol
1	0	12	18	0	6
2	19	11	28	4	16
3	30	0	0	0	1
4	18	1	3	0	14
5	18	13	0	9	12
6	23	18	14	0	7
7	4	12	0	13	0
8	27	10	0	6	0
9	18	0	0	3	0
10	0	2	6	10	0
11	32				
12	0				
13	25				
14	20				
15	33				
平均	17.87	7.90	6.90	4.50	5.60
標準誤差	3.00	2.06	3.11	1.52	2.02

表3から明らかなように本発明化合物は、有意なライジング回数を減
 少し、鎮痛作用を有することが示された。

処方例1

実施例70の化合物100g、D-マンニトール292g、トウモロ
 コシデンブン120g、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース28g
 を流動層造粒乾燥機（STREA；パウレック）に投入し、5%ヒドロ
 キシプロピルセルロース水溶液を所定量噴霧し造粒する。乾燥後、粉碎・

整粒機（コーミル；パウレック）により整粒を行い、混合機（ボーレコンテナミキサーMC20型；コトブキ技研）にて所定量のステアリン酸マグネシウムと混合後、ロータリー打錠機（コレクト12HUK；菊水）により直径7mm、140mg/錠に成形し、本薬物25mgを含有する錠剤を得る。

処方例2

実施例70の化合物75g、乳糖180g、トウモロコシデンプン75g、カルメロースカルシウム18gを攪拌造粒機（バーチカルグラニュレーターVG-01型）に投入し、5%ヒドロキシプロピルメチルセルロース水溶液を所定量加え造粒した後、流動層造粒乾燥機（STREA；パウレック）により乾燥し、粉碎・整粒機（コーミル；パウレック製）にて整粒する。整粒物をカプセル充填器（カプセルフィラー；シオノギクオリカプス）により3号カプセルに120mgを充填し、本薬物25mgを含有するカプセル剤を得る。

処方例3

実施例70の化合物2.5g及び塩化ナトリウム4.5gを秤取し、注射用水450mLを加え攪拌溶解し、0.1mol/L塩酸または0.1mol/L水酸化ナトリウムでpHを6.5に調整する。その後注射用水を加え、全量500mLとする。調整液をメンブランフィルター（孔径0.22 μ m）を用いて加圧ろ過する。次に滅菌された5mL褐色アンプルに無菌的に5.3mL充填し、本薬物25mg含有する注射剤を得る。なお調製から充填まで無菌操作法により製する。

処方例4

ウイテブゾールH-15（ヒュルス社製）99.75gを45℃で溶融した後、実施例70の化合物0.25gを添加し、かきまぜ分散させる。これを、温時沈降に注意しながら1g坐剤型に注入し、固化後型から分離し本薬物25mgを含有する坐剤を得る。

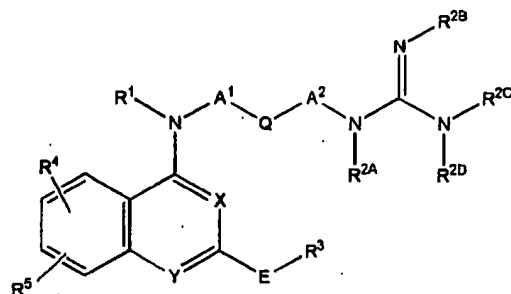
産業上の利用可能性

本発明化合物は、優れたノシセプチン受容体結合作用を有するので、

疼痛、偏頭痛、慢性リウマチ、神経痛等痛みを伴う疾患に対する治療剤、又はモルヒネ等による耐性克服薬として長期間、安全に用いることができる。

請求の範囲

1. 次の一般式(1)



(1)

で表される化合物又はその塩。

式中、X、Yは、同一又は異なって、窒素原子又はCHを表し；

R¹は、水素原子又はアルキルを表し；

A¹及びA²は、同一又は異なって、(1)単結合又は(2)置換されていてよく、また任意の位置に1～3個の不飽和結合を有していてもよい二価の脂肪族炭化水素基（かかる脂肪族炭化水素基は、間に-NH-、O又はSからなる群から選択されるヘテロ原子を1個含有していてもよい）を表し；

Qは、(1)単結合、(2)置換されていてよい3～8員のシクロアルキレン基、(3)置換されていてよいフェニレン基、又は(4)置換されていてよい4～8員の、二価の複素環基を表し；

R^{2A}、R^{2C}、R^{2D}は、同一又は異なって、水素原子、アルキル若しくはフェニルを表し、R^{2B}は水素原子、アルキル、シアノ、ニトロ若しくはフェニルを表すか、又はグアニジノ基の二つの窒素原子がその置換基であるR^{2B}、R^{2C}又はR^{2D}のうちの一つ又は二つとともに環を形成して飽和又は不飽和の5員又は6員の環を表すか；

又は-N(R¹)-A¹-Q-A²-N(R^{2A})-で5から7員の環を表し；

Eは、(1)エテニレン、(2)-NR₂CO-、(3)-NR₂CONH-、(4)-CONR₂-、(5)エチニレン、(6)-NR₂SO₂-又は(7)アミノアルキレン（ここにRは水素又は置換されていてよいアルキルを表す）を表し；

R^3 は、置換されていてもよいフェニル基又は複素環基を表し；

R^4 、 R^5 は、(1) 同一又は異なって水素原子、アルキル、アルコキシ、アラルキルオキシ、ハロゲン、ニトロ、ヒドロキシ、アルコキシカルボニル、 $-NR^6R^7$ 、 $-NR^6COR^7$ 、 $-NR^6SO_2R^7$ 、 $-CONR^6R^7$ 、(ここに R^6 、 R^7 は、同一又は異なって、水素原子またはアルキルを表す)を表すか、又は(2)隣接する R^4 と R^5 が一緒になって $-O(CH_2)_nO-$ (式中、 n は1または2の整数)または $-CH=CH-CH=CH-$ を表す。

2. A^1 及び/又は A^2 が、アルキル、カルバモイル、モノアルキルカルバモイル、ジアルキルカルバモイル、ヒドロキシ、アルコキシ及びトリフルオロメチルからなる群から選択される置換基で置換されていてもよいアルキレンである請求の範囲1記載の化合物。

3. A^1 及び/又は A^2 が、アルキル、ヒドロキシ、アルコキシ及びトリフルオロメチルからなる群から選択される置換基で置換されていてもよいアルキレンである請求の範囲1記載の化合物。

4. Q が、アルキル、アルコキシカルボニル、カルバモイル、モノアルキルカルバモイル、ジアルキルカルバモイル及びアルコキシからなる群から選択される置換基で置換されていてもよい4～8員のシクロアルキレン基である請求の範囲1記載の化合物。

5. Q が、アルキル、アルコキシカルボニル及びアルコキシからなる群から選択される置換基で置換されていてもよい5～7員のシクロアルキレン基である請求の範囲1記載の化合物。

6. Q が、アルキル、アルコキシ、アルコキシカルボニル、カルバモイル、モノアルキルカルバモイル、ジアルキルカルバモイル、スルファモイル、モノアルキルスルファモイル、ジアルキルスルファモイル、アミノ、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、ニトロ、ハロゲン、シアノ及びトリフルオロメチルからなる群から選択される置換基で置換されていてもよいフェニレン基である請求の範囲1記載の化合物。

7. Q が、アルキル、アルコキシ、アルコキシカルボニル、カルバモイル、モノアルキルカルバモイル、ジアルキルカルバモイル、アミノ、モ

ノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、ニトロ、ハロゲン、シアノ又はトリフルオロメチル及びトリフルオロメチルからなる群から選択される置換基で置換されていてもよいフェニレン基である請求の範囲 1 記載の化合物。

8. Q が、アルキル、アルコキシ、アルコキシカルボニル、アミノ、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、ニトロ、ハロゲン、シアノ又はトリフルオロメチル及びトリフルオロメチルからなる群から選択される置換基で置換されていてもよいフェニレン基である請求の範囲 1 記載の化合物。

9. Q が、アルキル、アルコキシ、アルコキシカルボニル、カルバモイル、モノアルキルカルバモイル、ジアルキルカルバモイル、アミノ、モノアルキルアミノ又はジアルキルアミノからなる群から選択される置換基で置換されていてもよい 4 ～ 8 員の、二価の複素環基である化合物。

10. R^3 が、アルキル、アルコキシ、アルコキシカルボニル、カルバモイル、モノアルキルカルバモイル、ジアルキルカルバモイル、スルファモイル、モノアルキルスルファモイル、ジアルキルスルファモイル、アルキルスルフォニルアミノ、N-(アルキル)アルキルスルフォニルアミノ、アミノ、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、ニトロ、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシ及びトリフルオロメチルからなる群から選択される置換基で置換されていてもよい、フェニル基又は複素環基である化合物。

11. R^3 が、アルキル、アルコキシ、アルコキシカルボニル、アミノ、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、ニトロ、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシ及びトリフルオロメチルからなる群から選択される置換基で置換されていてもよい、フェニル基又は複素環基である化合物。

12. $-N(R^1)-A^1-Q-A^2-N(R^{2A})-$ が 5 - 7 員の環である化合物。

13. 一般式 (1) において、X、Y が窒素原子、 R^1 が水素原子又はアルキル、 A^1 及び A^2 が、同一又は異なって、(1) 単結合又は (2) 置換されていてもよいアルキレン、Q が (i) 単結合、(2) 置換されていてもよい

4～8員のシクロアルキレン基、(3)置換されていてもよいフェニレン基、又は(4)置換されていてもよい5～7員の、二価の複素環基、 R^{2A} 、 R^{2B} 、 R^{2C} 、 R^{2D} が、同一又は異なって、水素原子、アルキル又はフェニルであるか、又は $-N(R^1)-A^1-Q-A^2-N(R^{2A})-$ で5から7員の環、Eが(1)エテニレン、(2) $-NRCO-$ 又は(3) $-CONR-$ 、 R^4 、 R^5 が、(1)同一又は異なって水素原子、アルキル、アルコキシ、アラルキルオキシ、ハロゲン、ニトロ、ヒドロキシ、アルコキシカルボニル、を表すか、又は(2)隣接する R^4 と R^5 が一緒になって $-O(CH_2)_nO-$ （式中、 n は1または2の整数）または $-CH=CH-CH=CH-$ である特許請求の範囲1記載の化合物。

14. 一般式(1)においてX、Yが窒素原子、 R^1 が水素原子、 A^1 及び A^2 が同一又は異なって、(1)単結合又は(2)置換されていてもよいアルキレン、Qが(1)単結合、(2)置換されていてもよい5～7員のシクロアルキレン基、又は(3)置換されていてもよいフェニレン基、 R^{2A} 、 R^{2B} 、 R^{2C} 、 R^{2D} が同一又は異なって、水素原子、アルキル若しくはフェニル、Eが(1)エテニレン又は(2) $-NRCO-$ 、 R^4 、 R^5 が同一又は異なって水素原子、アルキル、アルコキシ、アラルキルオキシ、ハロゲン又はニトロである請求の範囲1記載の化合物。

15. 一般式(1)においてX、Yが窒素原子、 R^1 が水素原子、 A^1 及び A^2 が同一又は異なって、単結合又は置換されていてもよいアルキレン、Qが単結合又は置換されていてもよい5～6員のシクロアルキレン基、 R^{2A} 、 R^{2B} 、 R^{2C} 、 R^{2D} が同一又は異なって、水素原子若しくはアルキル、又は $-N(R^1)-A^1-Q-A^2-N(R^{2A})-$ で5～6員の環、Eがエテニレン又は $-NRCO-$ 、 R^4 、 R^5 が同一又は異なって水素原子、アルキル又はアルコキシである請求の範囲1記載の化合物。

16. 化合物が(1S, 2R)-N-アミジノ-2-[[2-(4-クロロベンゾイルアミノ)-6-メトキシキナゾリン-4-イル]アミノ]シクロヘキシルアミン二塩酸塩、N-アミジノ-2-[6-メトキシ-4-{2-[2-(2-ピリジル)エテニル]キナゾリン-4-イル}アミノエチル]フェニルエチルアミン 三塩酸塩、シス-4-グアニジノメ

チル-シス-2-メチル-N-{6-メトキシ-2-[2-(2-ピリジル)エテニル]キナゾリン-4-イル}シクロヘキシルアミン三塩酸塩、N-アミジノ-N'-{6-メチル-2-[2-(2-ピリジル)エテニル]キナゾリン-4-イル}-1,6-ヘキサンジアミン三塩酸塩、(1S, 2R)-シス-N-アミジノ-2-{[2-(4-クロロスチル)-6-メトキシキナゾリン-4-イル]アミノ}シクロヘキシルアミン二塩酸塩及びN-アミジノ-N'-{6-メトキシ-2-[2-(2-ピリジル)エテニル]キナゾリン-4-イル}-1,6-ヘキサンジアミン三塩酸塩からなる群から選ばれる化合物である請求項1に記載の化合物若しくはその塩。

17. 請求項1に記載の一般式(1)で表される化合物又はその塩を有効成分とする医薬組成物。

18. 請求項1に記載の一般式(1)で表される化合物又はその塩を有効成分とする鎮痛薬。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP01/02822

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl⁷ C07D215/42, 217/22, 239/94, 401/06, 403/12, A61K31/47,
31/472, 31/517, A61P25/04

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl⁷ C07D215/42, 217/22, 239/94, 401/06, 403/12, A61K31/47,
31/472, 31/517, A61P25/04

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
REGISTRY (STN), CA (STN), CAOLD (STN), CAPLUS (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO, 97/20821, A1 (Novartis AG), 12 June, 1997 (12.06.97), & ZA, 9610021, A & AU, 9676926, A	1-18
A	EP, 856514, A1 (F. Hoffmann-La Roche AG), 05 August, 1998 (05.08.98), & JP, 10-212290, A & US, 6071925, A & NO, 9800332, A & AU, 9852809, A & ZA, 9800570, A & CA, 2226058, A & KR, 98070900, A & BR, 9800524, A	1-18
A	WO, 99/48492, A1 (Japan Tobacco Inc.), 30 September, 1999 (30.09.99), & JP, 11-335355, A & EP, 1072263, A1 & AU, 9928558, A & NO, 200004778, A & FI, 200002103, A	1-18
A	WO, 99/09986, A1 (Kyowa Hakko Kogyo Co., Ltd.), 04 March, 1999 (04.03.99), & AU, 9887487, A	1-18

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:
"A" document defining the general state of the art which is not
considered to be of particular relevance
"E" earlier document but published on or after the international filing
date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is
cited to establish the publication date of another citation or other
special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other
means
"P" document published prior to the international filing date but later
than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or
priority date and not in conflict with the application but cited to
understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be
considered novel or cannot be considered to involve an inventive
step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be
considered to involve an inventive step when the document is
combined with one or more other such documents, such
combination being obvious to a person skilled in the art
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
19 June, 2001 (19.06.01)

Date of mailing of the international search report
03 July, 2001 (03.07.01)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

国際調査報告

国際出願番号 PCT/JPO1/02822

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁷ C07D215/42, 217/22, 239/94, 401/06, 403/12,
A61K31/47, 31/472, 31/517, A61P25/04

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁷ C07D215/42, 217/22, 239/94, 401/06, 403/12,
A61K31/47, 31/472, 31/517, A61P25/04

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

REGISTRY (STN), CA (STN), CAOLD (STN), CAPLUS (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	WO, 97/20821, A1 (NOVARTIS AG) 12. 6月. 1997 (12. 06. 97) &ZA, 9610021, A &AU, 9676926, A	1-18
A	EP, 856514, A1 (F. HOFFMANN-LA ROCHE AG) 5. 8月. 1998 (05. 08. 98) &JP, 10-212290, A &US, 6071925, A &NO, 9800332, A &AU, 9852809, A &ZA, 9800570, A &CA, 2226058, A &KR, 98070900, A &BR, 9800524, A	1-18

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的な技術水準を示すもの

「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

19. 06. 01

国際調査報告の発送日

03.07.01

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号 100-8915

東京都千代田区般が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

榎本 佳子子

印

4P

9638

電話番号 03-3581-1101 内線 3492

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	WO, 99/48492, A1 (日本たばこ産業株式会社) 30. 9月. 1999 (30. 09. 99) &JP, 11-335355, A &EP, 1072263, A1 &AU, 9928558, A &NO, 200004778, A &FI, 200002103, A	1-18
A	WO, 99/09986, A1 (協和醗酵工業株式会社) 4. 3月. 1999 (04. 03. 99) &AU, 9887487, A	1-18